

**UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD**

Ústav radiologických metod

Kateřina Lochmanová

**Uplatnění radioterapie v léčbě karcinomu
prsu**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Olomouc 2023

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 21. dubna 2023

Kateřina Lochmanová

Chtěla bych poděkovat MUDr. Yvoně Klementové za cenné připomínky a odborné vedení při psaní mé bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Radioterapie karcinomu prsu

Název práce: Uplatnění radioterapie v léčbě karcinomu prsu

Název práce v AJ: Application of radiotherapy in breast cancer treatment

Datum zadání: 2022-11-24

Datum odevzdání: 2023-04-21

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav radiologických metod

Autor práce: Kateřina Lochmanová

Vedoucí práce: MUDr. Yvona Klementová

Oponent práce: MUDr. Zuzana Vlachová, Ph.D.

Abstrakt v ČJ: Tato přehledová bakalářská práce se zabývá uplatněním radioterapie v léčbě karcinomu prsu. Práce nejprve shrnuje obecné informace týkající se karcinomu prsu, dále se věnuje radioterapii a využití jednotlivých ozařovacích technik, především techniky 3D-CRT, radioterapie naváděné obrazem, technice řízeného dýchání a další. Dále jsou v této práci sumarizovány jednotlivé možnosti léčby nevyužívající ionizující záření a možné nežádoucí účinky léčby. Poznatky byly čerpány z dohledaných knih a odborných databází EBSCO, PubMed a Google Scholar.

Abstrakt v AJ: This bachelor's thesis deals with application of radiotherapy in breast cancer treatment. The thesis first summarizes general information about breast cancer then it is devoted to radiotherapy and using the radiotherapy techniques for example 3D-CRT technique, image guided radiotherapy, controlled breathing technique and others. This thesis also summarizes the other treatment options that do not use the ionizing radiation and the possible side effects of the treatment. Findings were obtained from special books and professional databases EBSCO, Pubmed and Google Scholar.

Klíčová slova v ČJ: radioterapie, karcinom prsu, léčba, 3D-CRT, VMAT, brachyterapie

Klíčová slova v AJ: radiotherapy, breast cancer, treatment, 3D-CRT, VMAT, brachytherapy

Rozsah: 37/0

Obsah

Úvod.....	7
1 Karcinom prsu.....	10
1.1 Epidemiologie karcinomu prsu	10
1.2 Etiologie karcinomu prsu	11
1.3 TNM klasifikace.....	11
1.4 Stádia karcinomu prsu	12
1.5 Diagnostika karcinomu prsu.....	13
1.6 Screening	14
2 Radioterapie karcinomu prsu	15
2.1 Indikace radioterapie	15
2.1.1 Neinvazivní karcinomy	16
2.1.2 Časné invazivní karcinomy	17
2.1.3 Lokálně pokročilé invazivní karcinomy.....	17
2.1.4 Diseminované onemocnění	17
2.2 Kontraindikace radioterapie	18
2.3 Plánování radioterapie	18
2.3.1 Zevní radioterapie	18
2.3.2 Brachyradioterapie	20
3 Techniky radioterapie.....	22
3.1 3D – CRT – Three dimensional conformal radiotherapy	22
3.2 IMRT – Intensity modulated radiation therapy	22
3.3 VMAT – Volumetric modulated arc therapy	23
3.4 APBI – Accelerated partial breast irradiation	23
3.5 DIBH – Deep inspiration breath hold.....	24
3.6 Protonová terapie.....	24
4 Další možnosti terapie karcinomu prsu.....	27

4.1 Chirurgická léčba	27
4.2 Systémová léčba	28
4.2.1 Farmakoterapie.....	28
4.2.2 Chemoterapie	28
4.2.3 Hormonální terapie.....	28
4.3 Cílená léčba	29
4.3.1 Biologická léčba.....	29
4.3.2 Imunoterapie	29
5 Nežádoucí účinky léčby karcinomu prsu	31
5.1 Časné nežádoucí účinky	31
5.2 Pozdní nežádoucí účinky	31
Závěr	32
Referenční seznam	33
Seznam zkratk	36
Seznam obrázků	37

Úvod

Nádory prsu jsou spolu se zhoubnými nádory kůže nejčastější malignitou u žen ve vyspělých státech. Tvoří přibližně 20 % ze všech zhoubných onemocnění. Postihují téměř 6 % ženské populace – incidence je tedy vysoká a stále stoupá (Šlampa et al., 2021, s. 342). Úmrtnost však v dlouhodobém trendu klesá díky včasnému odhalení karcinomu. Toto onemocnění nejčastěji postihuje ženy ve věku 50-70 let (Büchler et al., 2017, s. 69).

Léčebná strategie je pro každého pacienta zásadní, jelikož výrazně ovlivní budoucí vývoj onemocnění. Při léčbě karcinomu prsu se využívá různých léčebných modalit, nejčastěji se však volí jejich kombinace v určité časové posloupnosti. Obecně se jedná o kombinaci lokální terapie (při které se uplatňuje operace a následná radioterapie), dále pak systémové terapie (chemoterapie, hormonální terapie, imunoterapie) a léčby podpůrné. (Šlampa et al., 2021, s. 346).

Indikace radioterapie je důležitá v rámci léčebné strategie. U pacientek snižuje riziko lokální recidivy nádoru a zlepšuje celkovou šanci na přežití (Kohlová, 2019, s. 19). Nejčastěji je volena radioterapie pooperační (adjuvantní).

Jelikož je incidence výskytu karcinomu prsu stále vyšší, je radioterapie stále častěji indikována. V této práci bych se chtěla zaměřit na jednotlivé druhy radioterapie, jejich indikace a uplatnění. Dále se tato práce bude zabývat dalšími možnostmi léčby nevyužívající ionizující záření jako je chirurgická léčba, chemoterapie, hormonální léčba nebo léčba pomocí imunoterapie. V souvislosti s těmito informacemi je možno položit si otázky: „Jaké jsou dosavadní informace o karcinomu prsu a jeho léčbě?“ Dále pak: „Jaké formy radioterapie jsou v dnešní době uplatňovány?“, „Jaké jsou možnosti léčby nevyužívající ionizující záření?“ V závěru práce se zabývám otázkou možných nežádoucích účinků radioterapie.

Cílem této práce je sumarizovat poznatky zveřejněné v dohledaných elektronických článcích a knihách o problematice onemocnění karcinomu prsu, komplexní léčbě využívající kombinaci několika léčebných modalit se zaměřením na léčbu pomocí radioterapie.

Dílními cíli této práce jsou:

1. Sumarizace již známých informací o problematice onemocnění.
2. Sumarizace dohledaných poznatků o jednotlivých metodách radioterapie využívaných k léčbě karcinomu prsu.
3. Indikace léčebných modalit nevyužívajících ionizační záření a jejich výhody
4. Shrnutí možných nežádoucích účinků léčby

Před tvorbou bakalářské práce byla prostudována tato literatura:

1. BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
2. ŠLAMPA, Pavel a Jiří PETERA. *Radiační onkologie*. Praha: Galén, c2007. ISBN 978-80-7262-469-0.
3. ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, [2021]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
4. TOMÁŠEK, Jiří. *Onkologie: minimum pro praxi*. Praha: Axonite CZ, 2015. Asclepius (Axonite CZ). ISBN 978-80-88046-01-1.
5. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra (Grada). ISBN 978-80-247-3742-3.

Rešeršní strategie

- **Klíčová slova v ČJ:** radioterapie, karcinom prsu, léčba, 3D-CRT, VMAT, brachyterapie, IMRT, DIBH, chirurgická léčba
- **Klíčová slova v AJ:** radiotherapy, breast cancer, treatment, 3D-CRT, VMAT, brachytherpay, IMRT, DIBH, surgical treatment
- **Jazyk:** čeština, angličtina
- **Období:** 2013–2023
- **Další kritéria:** odborné články, recenzovaná periodika



Databáze:
PubMed, EBSCO, Google scholar



Nalezeno 214 dokumentů.



- Vyřazující kritéria:**
- Duplicitní články
 - Články neodpovídající kritériím této práce



Nalezeno 20 dokumentů.



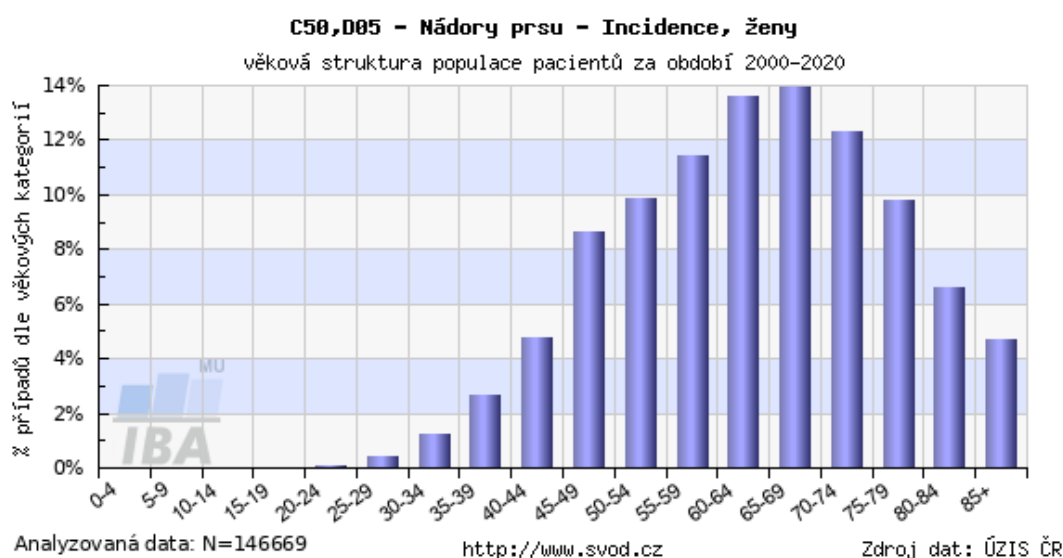
Pro tvorbu bakalářské práce bylo použito 20 dohledaných článků a 3 knižní publikace.

1 Karcinom prsu

Karcinom prsu neboli zhoubný nádor prsní (mammární) žlázy. V České republice je nejčastějším zhoubným nádorem u žen (Büchler et al., 2017, s. 69). Z hlediska histopatologie můžeme nádory prsu rozdělit na neinvazivní a invazivní. Neinvazivní karcinomy můžeme rozdělit na duktální a lobulární karcinom *in situ*. Karcinomy mléčné žlázy patřící mezi invazivní pak dělíme na duktální, lobulární a nezařaditelné (Šlampa et al., 2021, s. 343). Asi 84 % žen postihuje invazivní NST („no special type“, neboli duktální) karcinom, který je tak nejvíce se vyskytujícím typem karcinomu prsu. V 15 % případů onemocnění se jedná o invazivní lobulární karcinom, který je tak druhým nejčastějším typem karcinomu prsu. 1 % pak tvoří méně obvyklé typy invazivního karcinomu (Büchler et al., 2017, s. 69), (Šlampa et al., 2021, s. 343).

1.1 Epidemiologie karcinomu prsu

Incidence výskytu karcinomu prsu neustále stoupá. V roce 2012 bylo v evropských zemích zaznamenáno 94,2 případů na 100 000 obyvatel (Šlampa et al., 2021, s. 342). V roce 2014 bylo v České republice 7008 nově hlášených onemocnění tj. 130 případů na 100 000 žen. Díky mamografickému screeningu se incidence časných stádií karcinomu prsu neustále zvyšuje. Zároveň ale díky včasnému odhalení ubývá počet stádií pokročilých. V roce 2014 bylo odhaleno 72 % onemocnění v I. a II. stádiu. Karcinom prsu se nejčastěji vyskytuje ve věku 50–70 let (Büchler et al., 2017, s. 69). U pacientek mladších, než je věková hranice screeningu bylo roce 2016 zjištěno 139 nových případů onemocnění zhoubným nádorem prsu u žen do 35 let a 221 nových případů bylo hlášeno u žen ve věku 35–40 let (Kohlová, 2019, s. 19).



Obrázek 1 – Incidence karcinomu prsu u žen za období 2000-2020

Zdroj: <https://svod.cz/analyse.php?modul=vek#>

1.2 Etiologie karcinomu prsu

Etiopatogeneze tohoto onemocnění není zcela známá. Byly však zjištěny rizikové faktory související se vznikem karcinomu prsu (Büchler et al., 2017, s. 71). Tyto faktory můžeme rozlišit na silné a slabé. Mezi silné neboli základní etiologické faktory patří: benigní onemocnění prsu (hyperplazie prsu, cystický adenom); stáří během prvního těhotenství (riziko stoupá, čím je žena během prvního těhotenství starší); rodinná anamnéza (výskyt CA prsu u blízkých pokrevních příbuzných); věk při první menstruaci; pozdní menopauza a expozice ionizujícímu záření. Do slabých faktorů se řadí: užívání hormonální antikoncepce (před dovršením 20 let); alkohol; užívání hormonální substituční léčby (kombinace hormonů estrogenu a progesteronu) (Šlampa et al., 2021, s. 342).

Dalším faktorem ovlivňující vznik karcinomu prsu je genetika. Je uváděno, že asi 10 % případů tohoto onemocnění je spojeno s genetikou, resp. genovými mutacemi. Mutace v genu p53 (Liův – Frameniho syndrom) nebo mutace v genu BRCA1, BRCA2, PALB2. Nositelky genové mutace BRCA1 a BRCA2 mají celoživotní riziko vzniku karcinomu prsu 40–85 %. Dále mají pak nosičky mutace BRCA1 25–65% riziko nádorů vaječnicků. U nositelek mutace BRCA2 není riziko vzniku nádorů vaječnicků tak vysoké. Genová mutace PALB2 má podobná rizika jako BRCA2. Možností, jak snížit riziko vzniku karcinomu prsu u nosiček mutací je chemoprevence selektivním modulátorem estrogenového receptoru (SERM) (Šlampa et al., 2021, s. 343).

1.3 TNM klasifikace

Od svého zavedení se systém TNM objevený Francouzem Pierrem Denoix ve 40. letech 20. století stal celosvětovým prostředkem k popisu anatomického rozsahu rakoviny a určení jejího stádia. Jedná se tedy o společný jazyk stagingu nádoru. Tento jazyk má 6 cílů. Pomoc klinikům při plánování léčby, poskytnout určité náznaky prognózy, nápomoc při hodnocení a porovnávání výsledků léčby, usnadnění přenosu informací mezi jednotlivými léčebnými centry, přispět k další diagnostice zhoubných nádorů a podpořit aktivity spojené s prevencí rakoviny (Cserni et al., 2018, s. 697). Obecně můžeme rozdělit TNM klasifikaci do 2 podskupin. Klinická klasifikace, někdy označovaná jako cTNM je využívána před léčbou ke správnému výběru léčby. Druhou skupinou je klasifikace patologická pTNM, která se používá pro vhodné zvolení adjuvantní terapie. Zároveň se výsledky této klasifikace používají ke stanovení prognózy a závěrečných výsledků (Brierley et al., 2022, s. 21).

TNM systém je rozdělen na 3 skupiny:

T – z lat. *tumor* = nádor, určuje rozsah primárního nádoru

N – z lat. *noduli* = uzlina, určuje přítomnost či nepřítomnost a rozsah metastáz v regionálních uzlinách

M – z lat. *metastasis* = určuje zda se v těle pacienta objevují metastázy (Brierley et al., 2022, s. 21)

K těmto písmenům přidáme číslice a tím určíme rozsah onemocnění:

T0, T1, T2, T3, T4 N0, N1, N2, N3 M0, M1 (Brierley et al., 2022, s. 23).

V klasifikaci se také může objevit písmeno X, kdy jednotlivé aspekty TNM stagingu nelze hodnotit.

Jednotlivé zkratky pak definujeme takto: TX – primární nádor nelze hodnotit, T0 – bez známek primárního nádoru, T1 – nádor do 2 cm v největším rozměru, T2 – nádor větší než 2 cm a do 5 cm v největším rozměru, T3 – nádor větší než 5 cm, T4 – nádor šířící se do stěny hrudní nebo do kůže. V rámci se klasifikace se uvádí i zkratka Tis – znamenající karcinom *in situ*.

NX – regionální mízní uzliny nelze hodnotit (byly již dříve odstraněné), N0 – regionální uzliny jsou bez metastáz. N1 – N3 pak určuje rozsah postižení uzlin v okolí prsu.

MX – vzdálené metastázy nelze hodnotit, M0 – nejsou vzdálené metastázy, M1 – přítomnost metastáz (Šlampa et al., 2021, s. 344–345).

Tato standartní klasifikace může být doplněna i o další malá písmena značící ještě přesněji velikost nádoru, jeho šíření do okolí nebo polohu metastáz. Stejná klasifikace platí i pro patologickou TNM klasifikaci.

1.4 Stádia karcinomu prsu

Jednotlivé fáze karcinomu závisí na velikosti a typu nádoru a na pronikavosti zhoubných buněk do zdravé prsní tkáně. Rozlišujeme celkem 5 stádií karcinomu prsu. Zatímco stadium 0 popisuje neinvazivní stupeň karcinomu, stupeň 4 popisuje invazivní druh. Popisy těchto stádií nádoru jsou:

Stádium 0

Toto je neinvazivní stádium nádoru, při kterém se v prsní tkáni nachází zhoubné i nezhooubné buňky. Tumor neprorůstá do okolí. Příkladem tohoto stádia je duktální buněčný karcinom *in situ* (DCIS).

Příkladem TNM klasifikace pro stádium 0: Tis, N0, M0.

Stádium 1

Toto stádium se označuje jako invazivní karcinom prsu a v této fázi je možná mikroskopická invaze. Stádium můžeme rozdělit na 2 kategorie: 1A a 1B. Kategorie 1A popisuje nádor, který měří

až 2 cm a není zasažena žádná lymfatická uzlina. Kategorie 1B popisuje malou skupinu nádorových buněk větších než 0,2 mm nacházejících se v lymfatických uzlinách.

Příklad stádia 1A: T1, N0, M0

Příklad stádia 1B: T0,1, N1mi, M0

Stádium 2

Stádium 2 má také 2 kategorie označovány jako 2A a 2B. Kategorie 2A označuje nádory nacházející se v axilárních lymfatických uzlinách nebo uzlinách sentinelových ale nádor prsu nebyl prokázán. Dále sem mohou patřit nádory o velikosti menší nebo větší než 2 cm, jejich velikost ale nesmí přesáhnout 5 cm. Kategorie 2B popisuje nádory větší než 5 cm, které se nenachází v axilárních lymfatických uzlinách.

Příklad stádia 2A: T0,1, N1, M0 nebo: T2, N0, M0

Příklad stádia 2B: T2, N1, M0 nebo: T3, N0, M0

Stádium 3

Stádium 3 je rozděleno do 3 podkategorií: 3A, 3B a 3C. 3A kategorie popisuje, že se nádor nenachází v prsu, ale je postiženo 4-9 axilárních nebo sentinelových lymfatických uzlin. 3B popisuje nádor o jakékoliv velikosti, který může způsobit otok nebo na kůži a může se rozšířit až do 9 axilárních uzlin nebo do uzliny sentinelové. Stádium 3B je považováno za inflamatorní (zánětlivý) karcinom prsu, který se projevuje červenou a oteklou kůží na prsu. Kategorie 3C popisuje šíření nádoru do 10 a více axilárních lymfatických uzlin a také zahrnuje lymfatické uzliny nacházející se nad a pod klíční kostí.

Příklad stádia 3A: T0, N2, M0

Příklad stádia 3B: T4, N0,1,2, M0

Příklad stádia 3C: T0-4, N3, M0

Stádium 4

Toto stádium se za označuje pokročilé. Karcinom metastazuje do celého organismu nejčastěji do plic, kostí jater, mozku a jiných (Akram et al., 2017, s. 6-7).

Příklad stádia 4: T0-4, N0-3, M1

1.5 Diagnostika karcinomu prsu

Hmatná bulka v prsu je nejčastějším příznakem karcinomu prsu. Dále pak pacientky mohou registrovat změnu tvaru nebo velikosti prsu, dále pak vtažení bradavky nebo výtok z bradavky (Büchler et al., 2017, s. 69-70).

Diagnostika karcinomu prsu se skládá z klinického vyšetření v kombinaci se zobrazovacími metodami a histologickým vyšetřením (Šlampa et al., 2021, s. 343).

Součástí diagnostiky je biochemické vyšetření, kde hodnotíme sérové hladiny CEA (glykoprotein spojený s membránou buněk nádorových), a hladinu CA 15-3 (nádorový marker) – pokud je hladina vyšší, může se jednat o pokročilejší stádium rakoviny prsu (stádium 3 nebo 4).

Zobrazovací metody můžeme rozdělit na obligátní a fakultativní, dále pak jestli se používají pro kategorie T a N nebo pro kategorii M (podle klasifikace TNM). Mezi obligátní zobrazovací metody používající se pro kategorii TN patří klinické vyšetření, mamografie a ultrazvuk. Do obligátních zobrazovacích metod využívajících se pro potvrzení metastáz patří RTG plic, ultrazvuk jater, scintigrafie skeletu (pouze u vyšších stádií nebo symptomatologie).

Do histologického vyšetření řadíme biopsii – punkci silnou jehlou, která je základním vyšetřením pro diagnostiku karcinomu prsu. Provádí se tru-cut, core nebo vakuová biopsie a jedná se odběr ložiska v prsu nebo v kůži, které je odesláno k histologickému vyšetření. Výsledky histologie stanoví typ karcinomu prsu, stanoví receptory ER a PR (estrogenové a progesteronové), dále pak vyšetření gradu, proliferace a určení receptoru HER2 v buňkách nádoru (Büchler et al., 2017, s. 71).

Diferenciální diagnóza

Do diferenciální diagnózy můžeme zařadit:

Benigní onemocnění prsu – cystické změny; fibroadenomy; dukatální papilomy a další.

Nálezy s hraničním maligním potenciálem – loburární karcinom *in situ* (LCIS) – dnes je považován za prekancerózu.

Maligní nemoci – metastáza jiného nádoru (melanom, Ca žaludku, lymfom) (Büchler et al., 2017, s. 73).

1.6 Screening

Mamografický screening je používán k odhalení karcinomu prsu v preklinickém stádiu. Cílem tohoto vyšetření je snížit úmrtnost tohoto onemocnění (Šlampa et al., 2021, s. 343). Mamografické vyšetření je v České republice hrazeno od 45 let věku a vyšetření se provádí každé 2 roky. Od 30 let je doporučováno vyšetření ultrazvukem a také je možné samovyšetření, které je doporučeno provádět jednou měsíčně po skončení menstruace.

2 Radioterapie karcinomu prsu

Radioterapie neboli léčba zářením je klinický obor. Jeho náplň lépe vystihuje název radiační onkologie. V České republice se nachází několik komplexních onkologických center a v posledních 5-10 letech si tento obor prochází významnou přístrojovou obměnou. Onkologická centra mají moderní techniku pro ozařování. Zdrojem ionizujícího záření jsou lineární urychlovače s fotonovým a elektronovým zářením. Dále tato centra disponují i možnostmi léčby radiochirurgií, protonovým svazkem nebo brachyterapií.

Historicky patří radioterapie mezi nejmladší obory v medicíně. Za počátek tohoto oboru je považován objev „paprsků X“ Wilhelmem Konradem Röntgenem v roce 1895. Další vývoj tohoto oboru přišel v roce 1896, kdy Henri Becquerel objevil přirozenou radioaktivitu při zkoumání fluorescence u uranových solí. Dalšími vědci považovanými za průkopníky v oblasti zkoumání radioaktivity jsou Marie Curie Skłodowská s manželem Pierrem, kteří popsali techniku izolace radioaktivních izotopů a objevili 2 nové prvky – radium a polonium (Šlampa et al., 2021, s. 20).

Budoucnost v tomto oboru je těžké odhadovat, jelikož všechny nové přístroje představují pro česká onkologická centra velkou finanční obtížnost. Do budoucna lze předpokládat rozšíření všech aktuálních ozařovacích přístrojů do všech současných radioterapeutických center. Dále pak budoucí vývoj radioterapie závisí na rozvoji dalších diagnostických zobrazovacích metod jako je CT, MR, PET a jejich zapojení do plánovacích a ozařovacích technik a také na budoucím využití umělé inteligence. Dalším prvkem pro zlepšení radioterapie do budoucna je tzv. adaptivní radioterapie, využívající prvky již zmíněné umělé inteligence, kdy se ozařovací plán přizpůsobuje změně velikosti a tvaru cílového objemu a rizikových tkání v průběhu frakcionovaného ozařování. V plánování radioterapie se v budoucnu budou stále více využívat 4D CT ke zpřesnění cílových objemů, které jsou pohyblivé. Dále vzniká mnoho studií přinášející novou inovaci jménem Flash radioterapie, která podle posledních experimentů snižuje ozáření okolních zdravých tkání. Tato metoda funguje na principu rychlého dodání dávky záření do cílového objemu (Šlampa et al., 2021, s. 30-31).

2.1 Indikace radioterapie

Radiační terapie (RT) je prokazatelně účinná při léčbě karcinomu prsu. RT karcinomu prsu je kategorizována do ozáření celého prsu – WBI (whole – breast irradiation) a částečného ozáření prsu – PBI (partial–breast irradiation), z nichž každá sestává z různých technik (Piruzan et al., 2021, s. 393).

Radioterapie je užitečná pro snížení nutnosti mastektomie (odstranění celého prsu). Kombinace lupektomie (částečné odstranění prsu) a radiační terapie se v časných stádiích karcinomu prsu stále častěji používá oproti mastektomii (Akram et al., 2017, s. 12).

Při léčbě karcinomu prsu je cílem vyléčit pacientku (tzv. kurativní záměr). Pokud se jedná o léčbu paliativní je cílem zachovat kvalitu života pacienta. Efektivní komunikace mezi lékaři a pacienty hraje důležitou roli pro zlepšení klinického výsledku. Hlavní formy léčby jsou chirurgie, ozařování a chemoterapeutika. Strategie léčby rakoviny prsu se liší v závislosti na stádiu karcinomu – na velikosti, místu výskytu, rozšíření do dalších orgánů v těle a na fyzickém stavu jedince. Současná léčba rakoviny prsu zahrnuje cílenou terapii, hormonální léčbu, radiacní terapii a chirurgii (Akram et al., 2017, s. 10).

Možnosti léčby časného karcinomu prsu zahrnují léčbu zachovávající prsa nebo totální mastektomii. Léčba, která šetří prs spočívá v široké lokální excizi, která odstraní tumor v prsu s okrajem normální prsní tkáně, provede se biopsie sentinelové lymfatické uzliny a/nebo odstranění axilárních uzlin s následnou radioterapií celého prsu. Pro většinu žen s karcinomem prsu v časném stádiu je prs šetřící léčba nejen proveditelná, ale i léčebná. Zachovává nativní prso pacientky a ve většině případů vede k dobrému kosmetickému výsledku. Naproti tomu pacientky léčené totální mastektomií, které si přejí obnovit normální tvar a obrys prsu, musí podstoupit zdlouhavou a složitou rekonstrukční operaci prsu, při kterých se využívají prsní implantáty nebo autologní tkáň. Operace je prováděna bezprostředně během mastektomie nebo jako opožděný postup po mastektomii. Pacientky s velkým tumorem v poměru velikosti prsu nebo s difuzně maligně se objevující mikrokalcifikací indikující rozšířené preinvazivní onemocnění DCIS nejsou vhodnými kandidátkami pro prs šetřící léčbu (Wang W., 2013, s 40).

2.1.1 Neinvazivní karcinomy

Duktální karcinom *in situ* – DCIS

Díky screeningovému programu využívající mamograf je stále více případů objeveno v preinvazivní fázi DCIS. DCIS není život ohrožující onemocnění, protože v čisté formě jsou rakovinotvorné buňky omezeny ve strukturách kanálků prsu a postrádají kapacitu k invazi – proto nejsou postiženy žádné lymfatické uzliny ani vzdálené metastázy. DCIS má však sklony k lokální recidivě. Přibližně polovina recidiv je invazivní a má schopnost metastazovat do vzdálených orgánů. Zatímco totální mastektomie dosahuje nižšího rizika lokální recidivy ve srovnání s prs šetřící léčbou, několik studií prokázalo, že neexistuje žádný významný rozdíl mezi celkovým přežitím mezi těmito dvěma léčbami. Radioterapie celého prsu výrazně zlepšuje lokální kontrolu po samotné široké lokální excizi a je důležitou součástí léčby DCIS při zachování prsu (Wang W., 2013, s. 42-44). Standartně je indikováno 23–25 frakcí při dávce 2 Gy, celková dávka je tedy 46–50 Gy (Šlampa et al., 2021, s. 347).

Loburální karcinom *in situ* – LCIS

Léčba LCIS je v první řadě chirurgická. Dosud nebyly zveřejněny ověřené závěry účinnosti radioterapie v případě tohoto onemocnění. Léčebné varianty jsou v zásadě 3. Metoda watch and wait – při které je pacientka intenzivně sledována, prevence pomocí chemoterapie nebo chirurgická prevence.

2.1.2 Časně invazivní karcinomy

Při léčbě časného karcinomu prsu je volena parciální mastektomie s chirurgickým výkonem v axile a následně je indikována radioterapie, která výrazně snižuje riziko lokální recidivy a má vliv na snížení úmrtnosti na toto onemocnění. Alternativou k částečnému odstranění prsu je totální mastektomie s disekcí axily (Šlampa et al., 2021, s. 348).

Pro pacientky po chirurgickém odstranění tumoru není ozařování regionálních lymfatických uzlin indikováno, pokud axilární lymfatické uzliny nejsou postiženy. Pokud jsou postiženy více než 3 axilární lymfatické uzliny, je riziko regionální recidivy uzlin dostatečně vysoké pro přidání ozáření uzlin navíc k radioterapii celého prsu (Wang W., 2013, s. 42-44).

2.1.3 Lokálně pokročilé invazivní karcinomy

Standartně jsou tyto karcinomy léčeny kombinací chemoterapie před chirurgickou operací (parciální nebo totální mastektomií) a následnou radioterapií (Šlampa et al., 2021, s. 349).

Radioterapie po totální mastektomii s pozitivními uzlinami

Pro pacientky s postiženými regionálními lymfatickými uzlinami a nádorem větším jak 5 cm je riziko lokální recidivy stále vysoké i přes totální mastektomii a odstranění uzlin. Radioterapie po mastektomii je indikována k snížení rizika lokální recidivy. Cílové oblasti radioterapie po mastektomii zahrnují hrudní stěnu a/nebo regionální lymfatické uzliny. Typická doporučená dávka je 50 Gy ve 25 frakcích (Wang W., 2013, s. 42-44).

Kurativní radioterapie

Indikací pro kurativní radioterapii je inoperabilní stav v pokročilém stádiu onemocnění nebo odmítnutí chirurgického zákroku pacientkou. Celková dávka do oblasti tumoru je pak 60–70 Gy, do oblasti axilárních uzlin 56–60 Gy.

2.1.4 Diseminované onemocnění

V tomto stádiu je léčba velmi individuální. Indikacemi jsou pokročilý karcinom prsu (stádium 4), metastázy ve skeletu, plicích, mozku a dalších orgánech. Dávky jsou velmi individuální v závislosti na metastázách, celkovém stavu pacienta a jeho vlastním uvážením. Využívá se hypofrakcionační či akcelerovaný režim radioterapie (Šlampa et al., 2021., s. 350-351).

2.2 Kontraindikace radioterapie

Radioterapie prsu je ženami dobře snášena. U většiny jsou běžné vedlejší účinky jako je kožní erytém a únava. Jedná se účinky reverzibilní, které vymizí během několika týdnů po ukončení radioterapie. Významná vlhká deskvamace kůže není častá a pozdní komplikace jako zlomenina žeber, radiační pneumonitida a druhá malignita jsou vzácné.

Mezi další kontraindikace pro radioterapii prsu patří předchozí středně až vysokodávková radioterapie prsu nebo hrudní stěny, těhotenství a aktivní onemocnění pojivové tkáně jako je sklerodermie nebo systémový lupus (Wang W., 2013, s. 40-10).

2.3 Plánování radioterapie

Plánování radioterapie, zejména inverzní plánování radioterapie, je pracný proces, který trvá v řádu několik hodin, dokonce dní. Pracovní postup začíná seznamem dozimetrických požadavků, včetně cílového pokrytí a omezení rizikových orgánů. Na základě konkrétních požadavků každého případu, radiologický fyzik rozhoduje o základních parametrech plánování včetně energie paprsku nebo velikostech úhlů (Wang Ch. et al., 2019, s. 1-2). Do plánovacího systému jsou vložena data o pacientovi – sada CT řezů, ze kterého je následně vytvořen 3D model těla s cílovým objemem a vnitřními strukturami. Radiologický fyzik pak hledá nejvhodnější ozařovací techniku, polohy zdroje a ozařovací pole, aby do cílového objemu byla dodána předepsaná dávka, při největším šetření okolních zdravých tkání (Šlampa et al., 2021, s. 99). Při generování jsou plány několikrát měněny a konzultovány mezi lékaři a radiologickými fyziky a vyžadují mnoho iterací. Zařazením automatického plánování léčby (ATP – automatic treatment planning) se proces plánování výrazně zrychluje. Radiologičtí fyzici tak mohou věnovat více času zkoumání optimální dozimetrie pro individuálně optimalizované plánování léčby. Zatímco lidé by měli zůstat středem plánování léčby pro bezpečnost a kvalitu plánu, algoritmy plánování léčby založené na umělé inteligenci mají zvýšit kvalitu plánu léčby (Wang Ch. et al., 2019, s. 1-2). Výsledkem této práce mezi radiologickým fyzikem a plánovacím systémem je ozařovací plán.

2.3.1 Zevní radioterapie

Lokalizace na RT simulátoru

Jedná se proces na sebe navazujících kroků. Prvním krokem je RT simulátor. Tento přístroj simuluje ozařovací podmínky a probíhá na něm zaměření. Pacient leží v ozařovací poloze s využitím fixačních pomůcek (nejčastěji podložky, masky). Cílem RT simulátoru je určení oblasti skenování pro další krok, kterým je plánovací CT.

Plánovací CT vyšetření

Pacient ležící v ozařované poloze, je následně zafixován a je provedeno CT vyšetření určené oblasti a snímky jsou následně poslány do plánovacího systému. V případě ozařování prsu se při CT skenu současně snímá i dechová křivka. V takovém případě se jedná o 4D – CT (Šlampa et al., 2021, s. 102). Při ozařování prsu leží pacientky standartně na zádech na podložce s názvem breastboard. Ruce mají natažené za hlavou a položené ve speciálních úchytkách, které lze nastavit podle potřeb pacientky. Lze využít také polohu na břiše, která je uplatňována v případě, kdy má pacientka objemná prsa. Používá se speciální podložka, která má otvor pro ozařovaný prs (Šlampa et al., 2021, s. 352).

Plánování zevní radioterapie

Tato část probíhá v plánovacím systému. Po dodání CT obrazů a v některých případech fúzi s MR nebo PET snímky je zakreslen cílový objem ozařování a kritické orgány. Plánovací cílový objem (PTV – planning target volume) je složen z klinického cílového objemu (CTV – clinical target volume), případně objemu nádoru (GTV – gross tumor volume). GTV obsahuje makroskopickou nádorovou tkáň. CTV obsahuje mikroskopické šíření. CTV je zvětšeno o fyziologické pohyby vznikne vnitřní cílový objem (ITV – internal target volume). Dalším zvětšením objemu o bezpečnostní lem (SM – setup margin) vzniká výsledný plánovací cílový objem PTV. Stanovení ozařovaného objemu je pro léčbu zásadní. Mimo PTV jsou v plánu také kritické struktury v blízkosti cílového objemu, kterých je nutné dodržet toleranční dávky.

Další krok je vytvoření ozařovacího plánu, který je tvořen pro konkrétní ozařovací přístroj. Nejčastěji používaný ozařovač je lineární, který je izocentrický se svazkem fotonového brzdného záření. Ozařovací plán je složen z několika ozařovacích polí. Ozařovací pole jsou nakombinována a jedná se tak o kritéria nastavení LU (lineárního urychlovače). Po nastavení LU – úhel natočení ramene, natočení kolimátoru, poloha clon, nastavení MLC (vícelamelový kolimátor, multileaf colimator), je zvoleno izocentrum a vypočtena dávka záření.

Simulace

Po sestavení a souhlasu s ozařovacím plánem je dalším krokem simulace před provedením radioterapie. Simulace je provedena na RT simulátoru, kde je pacient uveden do ozařovací polohy a nastaven do vytvořeného plánovaného izocentra. Pomocí rtg snímků je verifikována poloha pacienta a na jeho kůži personál zakreslí směrovací značky, kterých se orientují radiologičtí asistenti při samotném ozařování. Od tohoto kroku je v poslední době upouštěno, protože urychlovače jsou vybaveny vlastním zobrazovacím systémem. Správnost polohy je ověřena před provedením prvního ozáření pomocí rentgenových snímků a CT vyšetření.

Verifikace

Kontrola ozařovacího plánu je velmi důležitá. Probíhá ověření pomocí fantomu u komplikovanějších technik a výpočet dávky jako verifikace, před samotným ozařováním pacienta.

Ozařování

Ozařovací plán je možné provést až po verifikaci a schválení. K pravidelným kontrolám dochází i v průběhu ozařování.

2.3.2 Brachyradioterapie

Jedná se techniku konformní, tedy přizpůsobující se. Brachyterapie je využívána pro malé, dobře přístupné a dobře ohraničené nádory. Standartně je brachyradioterapie rozdělena podle dávkového příkonu na nízkodávkovou LDR brachyterapii (low dose rate) a vyskodávkovou HDR brachyterapii (high dose rate). Při léčbě karcinomu prsu je uplatňována varianta HDR brachyterapie intersticiální, kdy je zdroj záření pomocí aplikátoru zaveden přímo do ložiska nádoru (Šlampa et al., 2021, s 106-107). Brachyterapie je v rámci léčby karcinomu prsu využívána u pacientek s objemnějšími prsy, kdy jsou nádory uloženy v hloubce 3-4 cm pod kůží po provedené parciální mastektomii a kritické orgány musí být vzdálené nejméně 1-2 cm. Jedná se o cílené ozáření lůžka tumoru intersticiální aplikací v kombinaci se zevní radioterapií (Šlampa et al., 2021, s. 355).

Plánování brachyterapie

Celý proces plánování zahrnuje zavedení aplikátoru, lokalizační snímky určující polohu aplikátoru v těle pacienta pomocí CT, C ramena, MR, vytvoření ozařovacího plánu, kontrola plánu fyzikem a lékařem a samotné ozáření. V přípravné fázi je provedeno zacílení a lokalizace cílového objemu, kdy pacientka leží ve stejné poloze, jako při následné implantaci aplikátoru. K tomuto zacílení je využíváno CT a následně je provedeno zakreslení na kůži pacientky. Pro plánování intersticiální brachyterapie je využíváno CT s 3 mm řezy. Standartně využívaná dávka je 32 Gy a 8 frakcí (2x denně) (Šlampa et al., 2021, s. 355-356).



Obrázek 2 – Zrychlené částečné ozařování prsu (APBI), intersticiální brachyterapie (Sirák et al, 2020, s. 32).

3 Techniky radioterapie

Vzhledem k obloukové struktuře karcinomu prsu jsou v dnešní době široce využívány tři radioterapeutické techniky: 3D-CRT, IMRT a VMAT (Liu et al., 2016, s. 3). Za posledních 30 let jsou techniky ozařování a možnosti aplikace velmi vyvinuté. Užití a definice cílových objemů pro tumory prsu bylo nejprve provedeno na oddělení radiační onkologie ve Würzburgu. Od ozáření velkými poli, které zahrnovalo také citlivé orgány jako axilární cévy, plicní parenchym nebo tkáň myokardu bylo upuštěno a byly zavedeny již výše zmíněné terapeutické techniky. (Chiricuță, 2017, s. 398).

3.1 3D – CRT – Three dimensional conformal radiotherapy

Trojrozměrné radioterapeutické techniky nahradily 2D radioterapii. 3D konformní radioterapie využívá 2 protilehlá tangenciální pole a tvar radiačního pole je přizpůsoben tvaru cílového objemu, ale stále může vést k vysokým dávkám v necílových objemech. Pokud je potřeba jsou přidány klínové filtry k modulaci nebo zlepšení homogenity dávky.

U 3D – CRT jsou léčebná pole založena na 3D cílových objemech konturovaných na axiálním CT. Výsledný léčebný plán zahrnuje přehled distribuce dávky dosažené konkrétním plánem, který určuje velikost, tvar pole, počet a úhel polí a techniku. Plán je optimalizován individuálně pro každého pacienta. Běžným cílem plánování léčby je aby 95 až 100 % cílového objemu dostalo 90 až 95% předepsané dávky za současného šetření kritických orgánů (Borm et al., 2018, s. 8), (L. M. van Roozendaal et al, 2015, s 3825), (Bradley, Mendenhall, 2018, s. 281).

3.2 IMRT – Intensity modulated radiation therapy

V překladu se jedná o radioterapii s modulovanou intenzitou. Jde o pokročilejší formu 3D-CRT (Šlampa et al., 2021, s. 88). Celkovým cílem IMRT je zlepšit pokrytí cíle RT a/nebo minimalizovat dávku do okolních zdravých tkání. Termín IMRT zahrnuje spektrum technik od relativně jednoduchých až po vysoce složité. Pro většinu pacientek léčených pomocí radioterapie se zdá jednoduchá forma IMRT nejvhodnější technikou. Tato jednoduchá IMRT technika využívá další ozařovací pole k rovnoměrnému rozložení dávky na prs. Složitější techniky IMRT mohou produkovat velký objem nízkodávkového záření do okolních zdravých tkání. V důsledku toho se komplexní IMRT omezuje na případy, kdy je vyžadován strmý gradient dávky. Studie prokázaly zlepšenou homogenitu dávky napříč prsní tkání při použití jednoduché a komplexní IMRT (Mukesh at al., 2013, s. 4488-4489). Tato technika se přizpůsobuje nejen tvaru cílového objemu, ale je přizpůsobena i intenzita svazku. Intenzita svazku je nejčastěji modulována pomocí tzv. MLC (vícelamelových) kolimátorů. Pokročilejší formou MLC kolimátorů jsou DMLC (dynamické vícelamelové) kolimátory, které mění svoji polohu průběžně, tedy se přizpůsobují ozařovanému poli. Takové

ozáření probíhá bez přerušení. Další metodou je metoda *step and shoot*, kdy je rameno ozařovače při modulaci svazku statické. Pacient je nejprve ozářen z jednoho úhlu, pak dochází k přerušení záření, jednotlivé lamely se přeskládají do požadované polohy a pacient je opět ozářen z jiného úhlu. Technika IMRT umožňuje přesnější shodu s cílovým objemem, který bývá často nepravidelný a také umožňuje lepší rozložení dávky a zároveň šetření okolních zdravých tkání. IMRT technika se od 3D-CRT liší i v samotném plánování. U IMRT hovoříme o tzv. inverzním plánování, kdy lékař nejprve definuje požadovanou dávku záření na cílový objem a kritické orgány a potom je stanoveno rozložení intenzity záření pro každý svazek tak, aby byla dosažena požadovaná distribuce dávky (Šlampa et al., 2021, s. 88).

3.3 VMAT – Volumetric modulated arc therapy

V překladu se jedná o objemově modulovanou radioterapii kyvem. Jde o typ radioterapie s modulovanou intenzitou, ke které je ještě navíc přidán pohyb ramene (gantry) urychlovače a také dochází k úpravě dávkového příkonu. Dodání dávky do cílového objemu tedy probíhá současně s pohybem ramene. U moderních přístrojů se můžeme také setkat s dynamickou změnou polohy clon. Dříve se používalo označení IMAT (intenzitou modulovaná radioterapie kyvem). Výhodou techniky VMAT je rychlost, za kterou je dodána potřebná dávka záření do cílového objemu. Dále se také díky této technice dosahuje konformního prozáření, kdy je cílový objem ozářen potřebnou dávkou a zároveň se šetří okolní zdravé tkáně díky strmému spádu dávky. S kratší dobou trvání ozáření se snižuje riziko pohybu pacienta během ozáření nebo také riziko nepřesnosti ozáření. Další pozitivum této techniky je krátká čekací doba a neustále se zvyšující využití přístroje (Šlampa et al., 2021, s. 88).

3.4 APBI – Accelerated partial breast irradiation

Další využívanou radioterapeutickou technikou je akcelerované částečné ozáření prsu. Tato metoda je využívána u pacientek s časným karcinomem prsu po provedení parciální mastektomie. Snížení lokální recidivy můžeme dosáhnout navýšením dávky do tzv. lůžka tumoru. Této metodě, kdy navýšíme dávku záření dodanou do lůžka tumoru říkáme boost. Nejčastěji je tato technika prováděna u mladých pacientek. K užití APBI lze využít intersticiální brachyterapii, ale i zevní radioterapii. Pacientky léčbu pomocí intersticiální brachyterapii často odmítají, protože se jedná o metodu invazivní. Vodič pro HDR zdroj lze zavést během chirurgického výkonu nebo až po vykonání chirurgického zákroku. Z technik zevní radioterapie můžeme využít moderní techniky jako IMRT či VMAT, které aplikujeme při maximálním nádechu. Standartní dávkování a frakcionace jsou u brachyterapii 5 dní, 10 frakcí (2x denně), celková dávka 34 Gy, u VMAT techniky je to 5 dní, 5 frakcí a celková dávka 28-30 Gy. Nejvíce využívaná technika je technika 2 tangenciálních polí

využívající více konvergentních fotonových svazků. Před každým ozáření je provedeno kontrolní CBCT pro srovnání. Ideální kombinací je technika DIBH a každodenní kontrola CBCT. Tato kombinace umožňuje snížení PTV lemu a snižuje riziko poradiačních změn v ozařované oblasti (Šlampa et al., 2021 s. 351 a 354).

70–80 % lokálních recidiv se vyskytuje v místech primárního nádoru. Cílem částečného ozáření prsu je omezit záření na malou část prsu a tím snížit množství záření dodávaného do prsní tkáně a okolních orgánů jako jsou srdce a plíce. Další výhodou je kratší frakcionace dávky, nízká lokální recidiva a přijatelná toxicita (Wang W., 2013, s. 42-44). Několik randomizovaných studií prokázalo, že postupná aplikace lokalizované eskalované dávky na lůžko nádoru, zlepšuje lokální kontrolu (Hausmann et al., 2020, s. 6).

3.5 DIBH – Deep inspiration breath hold

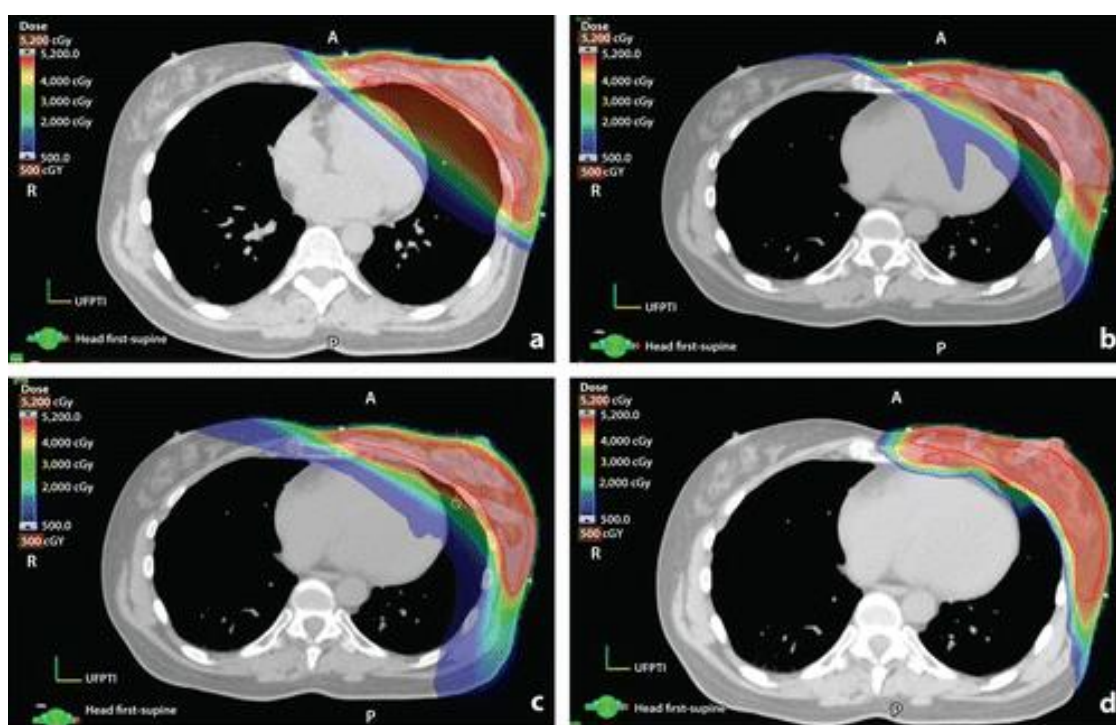
Ozařování pacientky v nádechu (DIBH RT) mechanicky zvětšuje vzdálenost srdce od hrudní stěny a šetří myokard od ionizujícího záření. Během DIBH se pacientka nadechuje do předem stanovené úrovně a zadržuje dech během ozáření. Jsou různá technická řešení používaná pro DIBH RT jako je subjektivní řízení, kdy se pacientka nadechne do požadovaného objemu až je připravená nebo počítačem řízené techniky. Obvykle jsou tyto systémy rozděleny na povrchově řízené nebo založené na spirometrii (Hausmann et al., 2020, s. 7). Při plánovacím CT je pacientce vytyčeno rozmezí, do kterého se musí nadechnout, abychom předešli ozáření myokardu. Následně na ozařovnách ve FNOL má pacientka nad hlavou tablet, který jí ukazuje křivku jejího dýchání a barevně vyznačenou oblast do které se musí nadechnout a vydržet v nádechu několik vteřin. Na kůži má nalepený senzor, který snímá její dýchací pohyby. Radiologický asistent dá pacientce pokyn, aby se nadechla a po dobu jejího nádechu spouští ozáření tumoru. Po několika vteřinách dá radiologický asistent znovu pokyn, aby si pacientka dýchala a po krátké pauze, kdy se pacientka prodýchá se ozáření opakuje. Pokud pacientka není schopna vydržet v nádechu po dobu ozáření a vydechne, je expozice automaticky ukončena.

DIBH je kompatibilní s 3D – RT i technikami IMRT/VMAT a také APBI technikou. DIBH je přínosné pro všechny pacientky s karcinomem prsu, největší přínos se očekává u pacientek s levostranným karcinomem a příznivou prognózou (Hausmann et al., 2020, s. 7).

3.6 Protonová terapie

Další možností v ozařování prsu je protonová terapie. Protony se od fotonů liší svou energií, která je nižší než u fotonů a taky hmotností, která je větší. Hloubku průniku do tkáně lze kontrolovat – neexistuje tedy žádná výstupní dávka za cílem nádoru. Většinu své dávky ukládají protony těsně před zastavením, oproti fotonům, které svou energii ztrácí už po cestě do cílového objemu. Většina dávky

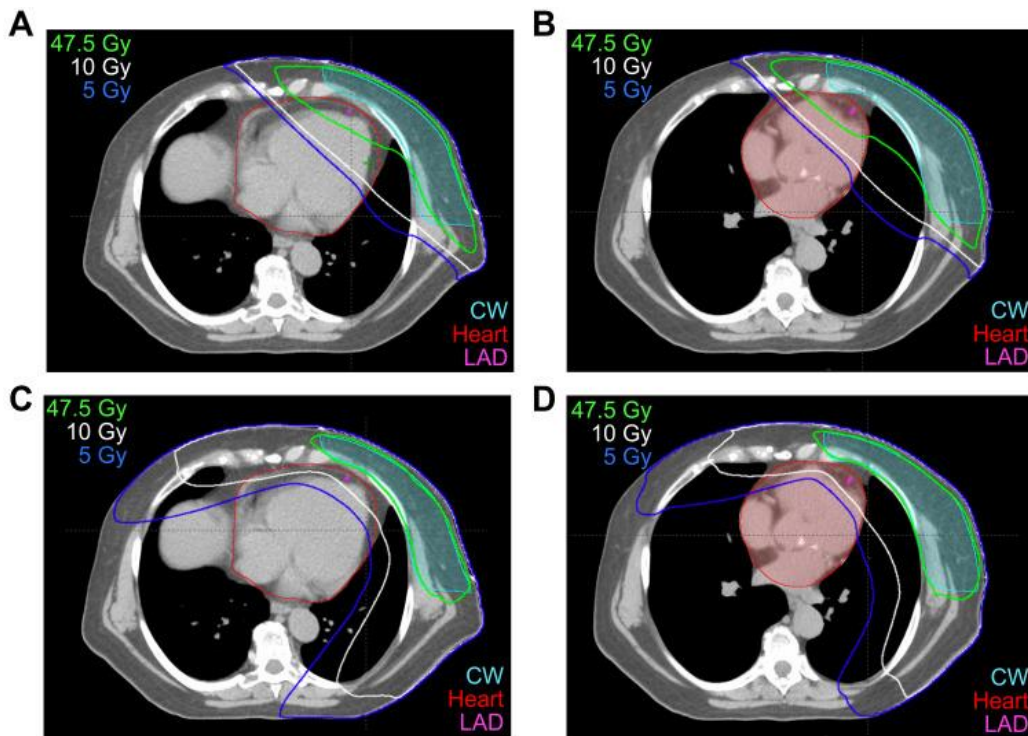
u fotonů je tedy uložena mimo cíl bez ohledu na zvolenou techniku (3D – CRT, VMAT nebo IMRT), zatímco u protonů jde většina dávky do cíle. Tyto vlastnosti protonů umožňují použití předních směrovaných paprsků přímo na cíl, spíše než tangenciálně. Náhlý pokles umožňuje pokrytí všech cílových objemů, s malou nebo žádnou dávkou na srdce (viz. obrázek). V některých případech může tato technika společně s DIBH ještě více snížit dávku na srdce, obvykle to ale není nutné. Protonová terapie také eliminuje kontralaterální dávku prsu/hrudní stěny a výsledkem je nejnížší možná celková dávka do okolních zdravých tkání ze všech užívaných technik. Tato technika může být aplikována prostřednictvím pasivního rozptylu (dvojitý rozptyl a jednotné skenování) nebo skenovací techniky. Protonová terapie s modulovanou intenzitou vede k nižší kožní dávce než techniky pasivního rozptylu. Obě techniky mají nevýhodu, že produkují vyšší kožní dávku než většina fotonových technik, což má za následek zvýšené riziko radiační dermatitidy. Potenciální výhodou je, že přední pole umožňují lepší polohu pacienta, protože nemusí mít ruce za hlavou a tím se zvyšuje komfort pro pacienta během aplikace léčby (Bradley, Mendenhall, 2018, s 284).



Bradley JA, Mendenhall NP. 2018. Annu. Rev. Med. 69:277-85

Obrázek 3– Distribuce dávek záření dosažené u jednoho pacienta čtyřmi technikami. Červená barva označuje nejvyšší dávku záření, modrá označuje nejnížší dávku záření. Obrázek A představuje 3D-CRT plán v kombinaci s DIBH. Střední dávka na srdce 4,1 Gy. Obrázek B je plán využívající IMRT techniku. Střední srdeční dávka 6,6 Gy. Obrázek C představuje techniku VMAT. Průměrná srdeční

dávka 5,4 Gy. Obrázek D využívá techniku dvojitého rozptylu protonů. Střední srdeční dávka 0,5 Gy (Bradley, Mendenhall, 2018, s 282).



Obrázek 4 – Transverzální řezy s isodózními liniemi pro plánovanou léčbu levé hrudní stěny a regionální nodální léčbu za použití 4 různých technik. Obrázek A: volné dýchání a 3D-CRT technika. Obrázek B: DIBH 3D-CRT. Obrázek C: volné dýchání a technika VMAT. Obrázek D: DIBH VMAT (Stowe et al., 2022, s. 179).

4 Další možnosti terapie karcinomu prsu

Multidisciplinární léčba pacientek s operabilním karcinomem prsu zahrnuje kombinovanou léčbu, tj. chirurgickou léčbu, radioterapii a systémovou léčbu zahrnující širokou škálu léků (Shien, Hiroji, 2020, s 225).

4.1 Chirurgická léčba

Primární volbou pro léčbu lokální a regionální léčbu rakoviny prsu stále zůstává chirurgický zákrok. Během první poloviny 20. století byly ženy s diagnózou karcinomu prsu běžně léčeny radikální mastektomií, kterou poprvé popsal William Stewart Halsted v roce 1894. Průkopníkem moderní léčby byla operace zachovávající prs – BCS (breast conservative surgery). Lupektomie se společně s radioterapií stala ekvivalentní s totální mastektomií v léčbě časného karcinomu prsu. Časně odhalení karcinomu pomocí screeningového programu vedlo k vývoji lokalizačního přístupu v chirurgické léčbě. Lokalizace nádoru pomocí klipu je základem BCS. Tento postup se běžně provádí radiologem v den operace. Díky kovovému klipu je možné přesně identifikovat místo lupektomie. Po provedení počátečního řezu se zaznamená délka lokalizační jehly a disekce může probíhat přímo podél dráhy jehly. U žen s většími prsy lze provést širokou excizi s onkoplastickým zákrokem, který obvykle zahrnuje částečnou ablaci prsou. Tento postup se uplatňuje u léčby karcinomu prsu *in situ* s cílem vyvarovat se ozáření celého prsu.

Pro většinu žen, u kterých je detekována časná fáze rakoviny prsu je totální mastektomie možností výběru. Naopak nutnost mastektomie může být u žen, které podstoupily ozáření postižené strany (po předchozí rakovině prsu) a objevila se recidiva nebo u žen, které mají malá prsa a velký primární karcinom prsu, dále pak rozsáhlé kalcifikace nebo multicentrické onemocnění. Většina žen, které volí mastektomii jsou kandidátkami na okamžitou rekonstrukci. V takovém případě může být provedena mastektomie šetřící kůži se zachováním nebo bez zachování bradavky. Mastektomie bradavky je obecně onkologicky bezpečná pro karcinom *in situ* nebo 1 a 2 stádium neinvazivních karcinomů. Některé faktory předpovídají postižení bradavek. Jsou to například nádory větší než 5 cm, vzdálenost tumoru od bradavky menší než 2,5 cm, negativní ER a PR stav a pozitivní stav HER2. Pro pacienty s maligními kalcifikacemi zasahujícími do okolí bradavky se tento postup obecně nedoporučuje.

Jedním z hlavních technických pokroků v chirurgii prsu bylo zavedení biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLNB). Zavedení SLNB vedlo k nahrazení konvenční disekce axilárních uzlin. SLNB výrazně snižuje riziko vzniku lymfedému (2–3 %) oproti úplné disekci uzlin (15–20 %). Tato metoda je přesná v 98 %, když jsou výsledky SLNB biopsie negativní další odběr není potřeba.

V případě pozitivního výsledku, není kompletní axilární disekce užitečná pro zlepšení loko-regionální kontroly nebo přežití u žen, které nemají hmatnou adenopatii, 1 nebo 2 pozitivní sentinelové uzliny a nemají žádné extranodální extenze (McDonald et al., 2016, s. 11-12).

4.2 Systémová léčba

Systémová terapie je důležitá pro dlouhodobé přežití bez následné recidivy neboli DFS – disease free survival na základě kontroly mikrometastáz s potenciálem šíření po celém těle. Předvídání odpovědí a určování citlivosti nádorů jsou nezbytné pro výběr optimálního léčebného režimu. Systémová terapie zahrnuje adjuvantní terapii po operaci a neoadjuvantní terapii před operací. Do systémové léčby patří farmakoterapie, chemoterapie a hormonální terapie (Shien, Hiroji, 2020, s 225).

4.2.1 Farmakoterapie

Při rozhodování o potřebě a typu adjuvantní lékové terapie jsou rozhodujícími faktory velikost nádoru, stav lymfatických uzlin, grading, stav hormonálních receptorů, HER2 stav, menopauzální stav a věk pacientky. (Wöckel et al., 2018, s. 320).

4.2.2 Chemoterapie

Neoadjuvantní chemoterapie (NAC) byla dříve doporučována především u lokálně pokročilého karcinomu prsu bez vzdálených metastáz. V současné době má neoadjuvantní chemoterapie za cíl zvýšit počet operací zachovávající prsa oproti nutnosti totálních mastektomií. Výběr správného léčebného režimu má za cíl dosáhnout maximálního protirakovinného účinku.

Adjuvantní chemoterapie je podávána u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prsu, pacientů s metastázami do axilárních lymfatických uzlin nebo pacientů s vysokým rizikem pro recidivu. V rámci chemoterapie jsou využívány cytostatika jako jsou antracyklíny (A), taxany (T). Tato cytostatika mohou být užívána samostatně nebo v kombinaci s dalšími cytostatiky jako je např. cyklofosfamid. Z taxanů je nejčastěji využíván doxetacel nebo paclitaxel.

Jedním z hlavních nežádoucích účinků chemoterapie je chronické srdeční selhání. Dalším nežádoucím účinkem může být anémie (Shien, Hiroji, 2020, s. 226,227).

4.2.3 Hormonální terapie

Asi 70 % karcinomu prsu je pozitivních na hormonální receptory (estrogen a progesteron). Hormony, které jsou přítomny v prsní tkáni mohou svým účinkem vyvolat prekancerózu a následně maligní nádor. Hormonální terapie může být využívána v jakémkoliv stádiu nádoru, před i pooperačně nebo v rámci prevence.

Nejčastěji je hormonální terapie indikována pacientkám s LCIS a DCIS za účelem snížení rizika vzniku invazivního nádoru. V neoadjuvantní léčbě jsou nejvhodnějšími kandidátkami pacientky

vyššího věku. Délka užívání hormonální léčby jsou u pacientek s nízkým rizikem recidivy 5 let, u pacientek s vyšším rizikem vzniku recidivy je léčba prodloužena na 7–10 let.

Základními léčivy podávanými při hormonální léčbě karcinomu prsu jsou antiestrogen tamoxifen, čistý antiestrogen nebo fulvestrant v kombinaci se steroidními a nesteroidními inhibitory (Šlampa et al., 2021, s. 144-146). Nežádoucím účinkem užívání tamoxifenu může být zvýšené riziko vzniku karcinomu endometria u pacientek po menopauze ve věku 54 let a více (Shien, Hiroji, 2020, s. 226).

4.3 Cílená léčba

Cílem a úkolem cílené léčby je ovlivnění mechanismů a dalších procesů na kterých je konkrétní typ nádoru závislý (Šlampa et al, 2021, s. 152). Do cílené léčby patří léčba biologická a imunoterapie.

4.3.1 Biologická léčba

V biologické léčbě se v posledních letech mimo užití monoklonálních protilátek začaly využívat i léčba cílenými protirakovinnými látkami tzv. konjugáty protilátka – lék. Přispívají k vyšší účinnosti protirakovinné terapie cíleným dodáváním cytotoxických látek do rakovinných buněk a minimalizují cytotoxické vystavení zdravých buněk. Tyto látky se skrz antigen na povrchu buňky dostávají do rakovinné buňky a dochází k přepisu jejich DNA.

V oblasti rakoviny prsu se nedávno objevily nové konjugáty protilátka – lék. Sacizumab govitecan – hziy, který je účinný u triple negativních karcinomů. Dalším lékem je trastuzumab derutexcan, který získal schválení pro karcinomy s lidským epidermálním růstovým faktorem HER2 (Adams et al., 2021, s. 1-2).

4.3.2 Imunoterapie

Imunoterapie přináší revoluci v léčbě mnoha solidních nádorů. Imunitní systém hraje aktivní roli ve vývoji, progresi a kontrole karcinomu prsu. Časná reakce imunitního systému a naše vrozená imunita mají za následek smrt nádorových buněk a dochází k imunitní reakci na akutní zánět v oblasti prsu. Nakonec dochází k posunu od akutního k chronickému zánětu a vytvoření komplexního nádorového mikroprostředí, kde mohou některé buňky uniknout imunitní reakci a dochází k progresi nádoru.

Klinicky lze karcinom prsu rozdělit do 3 typů. Luminální (exprimující estrogenový receptor a/nebo progesteronový receptor), lidský receptor epidermálního růstového faktoru (HER -2+) a trojnásobně negativní, postrádající expresi tzv. TNBC (triple negative breast cancer).

Pro léčbu rakoviny prsu se ukázala slibná blokáda imunitního systému. Nejrozšířenější je imunoterapie a pacientů s metastatickým TNBC. Současně probíhá snaha o rozšíření imunoterapie u pacientů s HER-2+ a luminálním karcinomem prsu. V blízké budoucnosti bude patrný vývoj kombinované imunoterapie, která dokáže přeměnit imunologicky neaktivní léze na imunitně

aktivované nádory připravené na odpověď na imunoterapii. Dále se vyvíjejí personalizované imunoterapeutické strategie, které využívají vakcíny, které dodávají nádorově specifické antigeny a/nebo imunomodulační činidla vybraná na základě imunologického prostředí jedince. Předmětem výzkumu jsou vývoje biomarkerů, které předpovídají odpověď a odolnost vůči terapii. Uplatňování vakcinačních přístupů spojených s moderní imunoterapií mohou být v budoucnosti základem cílené imunitní prevence proti rakovině prsu (Emens, 2018, s. 511-520).

5 Nežádoucí účinky léčby karcinomu prsu

Nežádoucí účinky léčby radioterapií můžeme rozdělit na akutní a časné. Pokud jsou dodrženy toleranční dávky, je velmi nízká pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. Nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě karcinomu prsu je kožní toxicita.

5.1 Časné nežádoucí účinky

Do časných nežádoucích účinků řadíme projevy toxicity, které se u pacientek projeví do 6 týdnů od léčby zářením. Patří sem především únava a dermatitida. Za změny na kůži lze považovat erytém, nebo deskvamaci pokožky. Dalším akutním nežádoucím účinkem může být ezofagitida, vznikající při radioterapii nadklíčkových uzlin. Vzácným časným nežádoucím účinkem může být pneumonitida, související s velikostí objemu ozařované plíce nebo s návyky pacientky jako je kouření nebo užívání kortikoidů.

5.2 Pozdní nežádoucí účinky

Za pozdní nežádoucí účinky lze považovat účinky projevující se nejméně 6 týdnů po ozáření. Tyto pozdní nežádoucí účinky bývají velmi často ovlivněny dalšími onemocněními pacientky jako jsou kardiovaskulární choroby nebo CHOPN. Na pozdní nežádoucí účinky má vliv také kouření. Řadí se zde chronické změny na kůži jako je edém podkoží nebo fibróza. Dalšími nežádoucími účinky mohou být bolest hrudníku z důvodu ozáření mezižeberních nervů, omezení pohybu ramenního kloubu, hypotyreóza při radioterapii nadklíčkové oblasti. Pozdním nežádoucím účinkem může být také kardiotoxicita, projevující se jako ischemická choroba, srdeční příhoda nebo srdeční selhání. Ke snížení rizika vzniku kardiotoxicity je použití metody DIBH. Vzácně může pacientka trpět na časté zlomeniny žeber v důsledku osteoporózy způsobené radiací (Šlampa et al., 2021, s 356).

Závěr

Cílem této bakalářské práce bylo shrnutí dohledaných poznatků o problematice karcinomu prsu, využití jednotlivých technik radioterapie při léčbě tohoto onemocnění, dále sumarizace léčby karcinomu prsu nevyužívající ionizující záření a shrnutí nežádoucích účinků léčby. Z dohledaných poznatků vyplývá, že karcinom prsu je nejčastější zhoubné nádorové onemocnění u žen ve vyspělých státech a jeho incidence stále stoupá a zvyšuje se s věkem. Naopak se snižuje úmrtnost díky včasné diagnostice onemocnění. Nádory prsu jsou často odhaleny v 1. a 2. stádiu onemocnění díky screeningovému programu a mají tak dobrou prognózu a velkou šanci na vyléčení. Strategie léčby rakoviny prsu je volena individuálně pro každou pacientku. Výběr vhodné techniky závisí na lokalizaci nádoru, typu nádoru z hlediska histologie a na TNM klasifikaci. Dále je zohledňován věk pacientky, její celkový zdravotní stav nebo předchozí prodělaná léčba.

Léčba karcinomu prsu je často kombinací chirurgického výkonu s následnou radioterapií. Nejčastěji jsou v radioterapii využívány techniky 3D – konformní radioterapie, IMRT a VMAT. IMRT je pokročilejší formou 3D-CRT a umožňuje lepší pokrytí cílového objemu za současného šetření okolních zdravých tkání. Další zmíněnou technikou je technika VMAT. Výhodou techniky VMAT je doba trvání ozáření. Kratší doba trvání ozáření snižuje riziko pohybu pacienta v průběhu ozařování. Další možností je metoda akcelerovaného částečného ozáření prsu, kdy navýšíme dávku záření do tzv. lůžka tumoru. Velmi častou metodou užívanou převážně při ozařování levého prsu je technika řízeného dýchání – DIBH. Tzv. ozařování v nádechu má za cíl co nejvíce ušetřit myokard od ionizujícího záření. DIBH je kompatibilní s výše zmíněnými technikami. Poslední zmíněnou užívanou metodou zevní radioterapie je protonová terapie, jejíž výhodou je vysoké šetření okolních zdravých tkání. Metodou vnitřního ozáření je brachyterapie. Pro léčbu karcinomu prsu je volena HDR intersticiální brachyterapie, kdy je zdroj záření zaveden do ložiska nádoru.

V chirurgické léčbě je stále častěji volena lupektomie s následnou radioterapií oproti totální mastektomii. Další metodou nevyužívající ionizující záření je chemoterapie, která je podávána ve formě adjuvantní i neoadjuvantní. Dalšími metodami využívanými v léčbě karcinomu prsu jsou terapie hormonální, farmakoterapie nebo imunoterapie.

V budoucnu se v radioterapii předpokládá využití umělé inteligence, která pomůže při plánování a v průběhu léčby.

Referenční seznam

1. ADAMS, E., H. WILDIERS, P. NEVEN a K. PUNIE. Sacituzumab govitecan and trastuzumab deruxtecan: two new antibody–drug conjugates in the breast cancer treatment landscape. *ESMO Open* [online]. 2021, **6**(4), 1-2 [cit. 2023-03-12]. ISSN 20597029. Dostupné z: doi:10.1016/j.esmoop.2021.100204
2. AKRAM, Muhammad, Mehwish IQBAL, Muhammad DANİYAL a Asmat Ullah KHAN. Awareness and current knowledge of breast cancer. *Biological Research* [online]. 2017, **50**(1), 6-7 [cit. 2023-01-20]. ISSN 0717-6287. Dostupné z: doi:10.1186/s40659-017-0140-9
3. BORM, Kai J., Maximilian LOOS, Markus OECHSNER, Michael C. MAYINGER, Daniela PAEPKE, Marion B. KIECHLE, Stephanie E. COMBS a Marciana N. DUMA. Acute radiodermatitis in modern adjuvant 3D conformal radiotherapy for breast cancer - the impact of dose distribution and patient related factors. *Radiation Oncology* [online]. 2018, **13**(1), 3 [cit. 2023-03-06]. ISSN 1748-717X. Dostupné z: doi:10.1186/s13014-018-1160-5
4. BRADLEY, Julie A. a Nancy P. MENDENHALL. Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. *Annual Review of Medicine* [online]. 2018, **69**(1), 281 [cit. 2023-03-06]. ISSN 0066-4219. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-med-042716-103422
5. BRIERLEY, James D., Gospodarowicz MARY K a Christian WITTEKIND. *TNM klasifikace zhoubných novotvarů*. Osmé. Praha: Grada, 2022. ISBN 978-80-7472-185-4.
6. BÜCHLER, Tomáš. *Speciální onkologie*. Praha: Maxdorf, 2017. Jessenius. ISBN 978-80-7345-539-2.
7. CSERNI, Gábor, Ewa CHMIELIK, Bálint CSERNI a Tibor TOT. The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv* [online]. 2018, **472**(5), 697-703 [cit. 2023-01-19]. ISSN 0945-6317. Dostupné z: doi:10.1007/s00428-018-2301-9
8. EMENS, Leisha A. Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research* [online]. 2018, **24**(3), 511-520 [cit. 2023-03-11]. ISSN 1078-0432. Dostupné z: doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-3001
9. CHIRICUȚĂ, Ion Christian. New Language and Old Problems in Breast Cancer Radiotherapy. *Chirurgia* [online]. 2017, **112**(4), 2-9 [cit. 2023-01-17]. ISSN 1221-9118. Dostupné z: doi:10.21614/chirurgia.112.4.394
10. LIU, Haiyun, Xinde CHEN, Zhijian HE a Jun LI. Evaluation of 3D-CRT, IMRT and VMAT radiotherapy plans for left breast cancer based on clinical dosimetric study. *Computerized Medical Imaging and Graphics* [online]. 2016, **54**(54), 1-5 [cit. 2023-02-06]. ISSN 08956111. Dostupné z: doi:10.1016/j.compmedimag.2016.10.001

11. MCDONALD, Elizabeth S., Amy S. CLARK, Julia TCHOU, Paul ZHANG a Gary M. FREEDMAN. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2016, **57**(Supplement 1), 9S-16S [cit. 2023-02-06]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.115.157834
12. MUKESH, Mukesh B., Gillian C. BARNETT, Jennifer S. WILKINSON, et al. Randomized Controlled Trial of Intensity-Modulated Radiotherapy for Early Breast Cancer: 5-Year Results Confirm Superior Overall Cosmesis. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2013, **31**(36), 4488-4495 [cit. 2023-02-15]. ISSN 0732-183X. Dostupné z: doi:10.1200/JCO.2013.49.7842
13. PIRUZAN, Elham, Naser VOSOUGHI, Seied Rabi MAHDAVI, Leila KHALAFI a Hojjat MAHANI. Target motion management in breast cancer radiation therapy. *Radiology and Oncology* [online]. 2021, **55**(4), 393-408 [cit. 2023-01-23]. ISSN 1581-3207. Dostupné z: doi:10.2478/raon-2021-0040
14. SHIEN, Tadahiko a Hiroji IWATA. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology* [online]. 2020, **50**(3), 225-229 [cit. 2023-03-06]. ISSN 1465-3621. Dostupné z: doi:10.1093/jjco/hyz213
15. SIRÁK, Igor, Miroslav HODEK, Pavel JANDÍK, Jakub GREPL, Petr PALUSKA a Jiří PETERA. Accelerated partial breast irradiation in elderly breast cancer patients. *Translational Cancer Research* [online]. 2020, **9**(S1), S29-S36 [cit. 2023-03-08]. ISSN 2218676X. Dostupné z: doi:10.21037/tcr.2019.07.03
16. STOWE, Hayley B, Neal D ANDRUSKA, Francisco REYNOSO, Maria THOMAS a Carmen BERGOM. Heart Sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer: A Focus on Deep Inspiration Breath Hold. *Breast Cancer: Targets and Therapy* [online]. 2022, **14**(179), 175-186 [cit. 2023-03-07]. ISSN 1179-1314. Dostupné z: doi:10.2147/BCTT.S282799
17. ŠLAMPÁ, Pavel. *Radiační onkologie: pro postgraduální přípravu i každodenní praxi*. Praha: Maxdorf, [2021]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-674-0.
18. WANG, Chunhao, Xiaofeng ZHU, Julian C. HONG a Dandan ZHENG. Artificial Intelligence in Radiotherapy Treatment Planning: Present and Future. *Technology in Cancer Research & Treatment* [online]. 2019, **18**(11-1), 1-2 [cit. 2023-01-31]. ISSN 1533-0346. Dostupné z: doi:10.1177/1533033819873922
19. WANG, Wei. Radiotherapy in the management of early breast cancer. *Journal of Medical Radiation Sciences* [online]. 2013, **60**(1), 40-46 [cit. 2023-01-24]. ISSN 2051-3895. Dostupné z: doi:10.1002/jmrs.1
20. WÖCKEL, Achim, Ute-Susann ALBERT, Wolfgang JANNI, Anton SCHARL, Rolf KREIENBERG a Tanja STÜBER. The Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-Up of

Breast Cancer. *Deutsches Ärzteblatt international* [online]. 2018, **2018**(115), 316-323 [cit. 2023-02-06]. ISSN 1866-0452. Dostupné z: doi:10.3238/arztebl.2018.0316

Seznam zkratk

2D	dvojměrné zobrazení
3D	trojměrné zobrazení
4D	čtyřměrné zobrazení
BRCA	breast cancer, tumor supresový gen
CA	karcinom
CBCT	cone beam computed tomography
CT	computed tomography
ER	estrogen
Gy	gray
HER2	humánní epidermální receptor 2
MR	magnetická rezonance
PET	pozitronová emisní tomografie
PR	progesteron
RT	radioterapie
Rtg	rentgen

Seznam obrázků

Obrázek 1 – Incidence karcinomu prsu u žen za období 2000-2020.....	10
Obrázek 2 – Zrychlené částečné ozařování prsu (APBI).....	21
Obrázek 3 – Distribuce dávek záření dosažené u jednoho pacienta čtyřmi technikami.....	25
Obrázek 4 – Transverzální řezy pro plánovanou léčbu za použití 4 různých technik	26