

UNIVERZITA PARDUBICE  
FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2016

Andrea Šimková

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Metoda IGRT pro karcinom prsu

Andrea Šimková

Bakalářská práce

2016

## Prohlášení autora

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

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

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 9.5.2016

Andrea Šimková

## Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucímu bakalářské práce doc. MUDr. Jaroslavu Vaňáskovi, CSc. Za odborné vedení, cenné rady, za trpělivost, toleranci a za čas věnovaný při zpracování této práce

Andrea Šimková

## ANOTACE:

Tato bakalářská práce se zaměřuje na použití metody IGRT v radioterapii při léčbě rakoviny pomocí ověření požadované polohy pacienta před každou frakcí, díky čemuž se dávka RTG záření nedostává do okolních tkání v nežádoucím množství. V práci jsou popsány různé používané metody IGRT, které jsou závislé na jednotlivých odlišnostech, např. dle konstrukce, kvality snímků nebo prostorového zobrazení anatomických struktur. V této práci metoda IGRT se využívá ke správné identifikaci karcinomu prsu. Jelikož se jedná o tkáň měnící objem, je nezbytné, aby byla dodržena přesnost při RTG záření.

**Klíčová slova:** obrazem řízená radioterapie, karcinom prsu, chirurgické svorky

## TITLE

IGRT method for breast cancer

## ANNOTATION

This thesis focuses on the use of IGRT methods of radiotherapy in cancer treatment using proven and required positioning of the patient prior to any fraction, which makes the X-ray dose get into the surrounding tissue in an undesirable amount. The paper describes the various methods used in IGRT depending on individual differences, eg. under construction, image quality or spatial views of anatomical structures. In this method IGRT is used to correctly identify breast cancer. Since it is a tissue that is changing volume, it is necessary to follow accuracy in X-ray radiation.

**Keywords:** Image guided radiotherapy, breast cancer, surgical clips

## Obsah

1. Incidence a mortalita karcinomu prsu .....	2
1.1 Rizikové faktory.....	3
1.2 Životní styl.....	3
1.3 Genetické faktory .....	3
1.4 Hormonální faktory .....	3
1.5 Anatomie prsu.....	4
1.6 Cévní zásobení .....	4
1.7 Lymfatické zásobení .....	4
2. Diagnostika a prevence karcinomu prsu.....	5
2.1 Autovyšetření.....	5
2.2 Mamografický screening .....	5
2.3 Digitální mamografie .....	5
2.4 Ultrazvukové vyšetření (US) .....	6
2.5 Klinické příznaky .....	6
2.6 Histologie.....	6
2.7 Druhy karcinomu prsu.....	6
2.8 Stanovení cílových objemů u karcinomu prsu.....	7
3. Diagnostika karcinomu prsu .....	9
3.1 Krevní testy.....	9
3.2 RTG vyšetření.....	9
3.3 Scintigrafie skeletu .....	9
3.4 Scintigrafie sentinelových uzlin.....	9
3.5 Výpočetní tomografie (CT) .....	10
3.6 Magnetická rezonance (MRI) .....	10
3.7 Pozitronová emisní tomografie .....	10
4. TNM Klasifikace.....	11

4.1	Stádia onemocnění .....	11
5.	Léčba karcinomu prsu .....	13
5.1	Chirurgická léčba .....	13
5.2	Systémová léčba.....	13
5.3	Chemoterapie .....	13
5.4	Hormonální léčba .....	14
5.5	Biologická léčba.....	14
5.6	Radioterapie u karcinomu prsu .....	14
5.7	Radikální zevní radioterapie .....	14
5.8	Brachyterapie .....	15
5.9	Nežádoucí účinky záření .....	15
6.	Historie radioterapie .....	16
6.1	Přístroje záření v radioterapii.....	17
6.2	Lineární urychlovač.....	17
6.3	Cyberknife .....	18
6.4	Radioizotopové ozařovací přístroje.....	18
6.5	Kobaltový ozařovač.....	18
6.6	Leksellův gama nůž.....	18
6.7	Rentgenové ozařovací přístroje.....	18
6.8	CT Simulátor.....	19
6.9	Konformní radioterapie .....	19
6.10	4D-konformní radioterapie.....	19
6.11	IMRT (Radioterapie s modulovanou intenzitou) .....	20
7.	Radioterapie řízená obrazem (IGRT).....	20
7.1	Historie IGRT .....	20
7.2	Význam metody IGRT .....	20
7.3	Elektronický portálový zobrazovací systém (EPID).....	21

7.4	KV snímky.....	21
7.5	Megavoltážní Fan Beam CT ( MVCT) .....	21
7.6	Kilovoltážní Cone-Beam CT (KBCT) .....	22
7.7	Megavoltážní Cone-Beam (MVCBCT) .....	22
7.8	Kilovoltážní X-Ray IMRT a IGRT pro intrafrakční loklizaci.....	22
8.	Použití metody igrt u pacientů s karcinomem prsu .....	23
8.1	Léčba .....	23
8.2	Dávka radioterapie u karcinomu prsu .....	24
8.3	Přesnost nastavení pacienta .....	24
8.4	Multi-institutional navigace pomocí IGRT u karcinomu prsu.....	24
8.5	Chyby při nastavení pacienta.....	25
9.	Diskuze .....	26
10.	Závěr .....	28
11.	Seznam literatury.....	29



## Seznam obrázků

Obrázek 1 Incidence a mortalita karcinomu prsu v ČR. Dostupné z ( <a href="http://www.svod.cz">www.svod.cz</a> ).....	2
Obrázek 2 Cílové objemy. Dostupné z ( <a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> ) .....	8
Obrázek 3 Lineární urychlovač. Dostupné z ( <a href="http://www.medicaltk.com">www.medicaltk.com</a> ) .....	17

## ÚVOD

V dnešní době je rakovina prsu poměrně rozšířenou nemocí. Roční nárůst nemocných žen činí přibližně dvě procenta. Genetické predispozice společně se špatným životním stylem staví tuto nemoc na přední místo mezi nejzávažnější onemocnění. Je tedy žádoucí včasná diagnostika nádoru a vhodně zvolená léčba.

Karcinom prsu je v době nových technologií dobře diagnostikovatelné onemocnění. Pomocí mamografu se tak dnes může odhalit snadno onemocnění v raném stadiu. Poprvé byl úspěch v léčbě zaznamenán a zveřejněn již v roce 1907 Kienböckem, který prováděl terapii pomocí RTG záření. Samotná léčba se pak může lišit a probíhat jednak pomocí radioterapie, jednak pomocí jiných způsobů, jako je např. chirurgický zákrok, chemoterapie nebo biologická léčba.

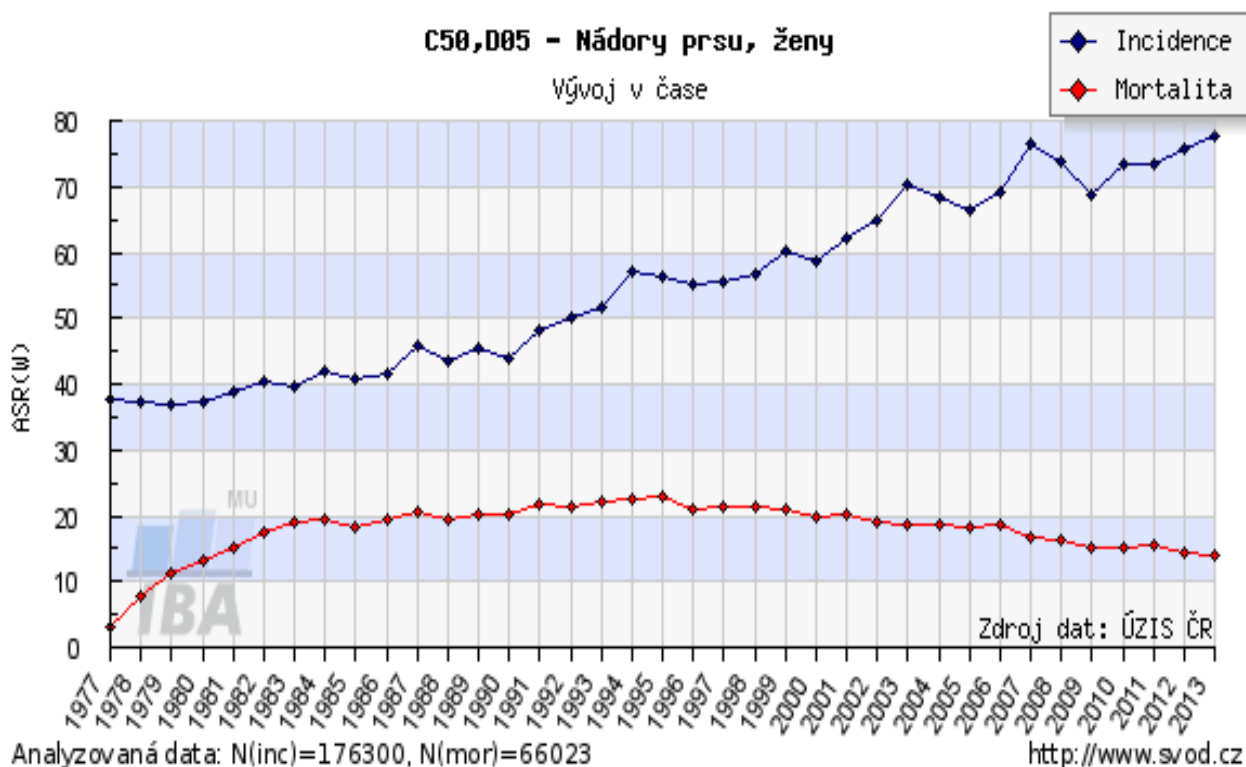
V poslední době se dostává více do popředí radiologická metoda IGRT, která nám umožňuje správné nastavení pacienta, neboť nedochází k nechtěným posunům před radioterapií. Ba co víc, především nedochází k nechtěnému ozařování okolních tkání, díky čemuž ji můžeme zařadit mezi šetrné metody využití při léčbě rakoviny, neboť dávka při ozáření je distribuovaná podle předem stanoveného cíle.

Další rozšířenou metodou je IMRT, která se používá od poloviny 90. let. Ačkoliv se jedná o ozařovací metodu, je podobná (verifikační) metodě IGRT v tom, že minimalizuje dávku záření na okolní tkáň.

Samotná práce je pak rozdělena do několika částí. První část se zabývá karcinomem prsu, jeho diagnostikou a léčbou. V druhé části se práce zabývá konkrétně metodou IGRT a jejím využitím v radioterapii a léčbě prsu.

# 1. INCIDENCE A MORTALITA KARCINOMU PRSU

Rakovina prsu patří mezi nejčastější nádorové onemocnění žen. Ročně na celém světě onemocní přibližně 600 000 žen. Incidence se v rozvojových zemích každoročně zvyšuje o 2%. Největší výskyt je v Severní Americe a v Evropě. Incidence v Evropě klesá od severu k jihu. Výskyt onemocnění je u žen s bílou pletí o 20 % vyšší než u žen s tmavou pletí, ale úmrtnost žen s tmavou pletí je vyšší. Příčinou je nedostatečná prevence a zjištění diagnózy v pokročilém stádiu onemocnění. Avšak černošky, které žijí ve vyspělých zemích, i při časně diagnostice umírají častěji, příčina je zatím neznámá, ale ukazují se zásadní rozdíly v genetice prsu. Česká republika zaujímá celosvětově 30. místo, ve srovnání s evropskými zeměmi je to 21. místo viz. Obrázek č. 1. Každoročně u nás onemocní touto chorobou více jak 6500 žen. Největší výskyt je po 50. roce života. U mladých žen do 20 let je tato nemoc zcela výjimečná. Od 20. roku se incidence zvyšuje a mezi 20. a 34. rokem života je zaznamenáno přibližně 7 případů na 100 tisíc žen ročně. (J. Abrahamová) Karcinom prsu není jen onemocnění žen, ale i mužů, u kterých je výskyt spíše vzácný. Četnost onemocnění se každoročně zvyšuje, ale mortalita je stejná. Důvodem je včasná diagnostika a modernější techniky léčby tohoto onemocnění.[1][2]



Obrázek 1 Incidence a mortalita karcinomu prsu v ČR. Dostupné z (www.svod.cz)

## **1.1 Rizikové faktory**

Příčiny vzniku karcinomu prsu nejsou ještě zcela známé a nelze dopředu říci, která žena je nádorovým onemocněním prsu více ohrožena a u které je obava z nemoci neopodstatněná. Nicméně existuje řada rizikových faktorů, které přispívají k propuknutí onemocnění. [3]

## **1.2 Životní styl**

Epidemiologické studie zjistily řadu faktorů životního stylu, které mohou mít vliv na výskyt rakoviny prsu. Dieta a výživa jsou kontroverzní faktory. Strava hraje významnou roli při vzniku karcinomu. Dieta bohatá na vlákninu ovoce a zeleninu je spojena se sníženým rizikem vývoje tohoto onemocnění. Zvýšené množství tuku v těle získalo velkou pozornost jako možný rizikový faktor karcinomu prsu. Avšak několik studií se tímto faktorem zabývalo, ale nebyl znám konkrétní výsledek. Zvýšené riziko onemocnění bylo prokázáno u obézních žen v období menopauzy. Dalším negativním faktorem je alkohol. U žen, které vypijí 2 a více skleniček alkoholu za den, je riziko až 1,5x vyšší oproti abstinenkám. [4]

## **1.3 Genetické faktory**

Ženy, u kterých se vyskytla rakovina prsu v rodině, a to zejména u pokrevních příbuzných (matka, sestra, babička), mají riziko onemocnění vysoké. Toto riziko je ještě vyšší, pokud se rakovina objevila před menopauzou. Přibližně 5-10% případů karcinomu prsu vyplývá z dědičných chyb genů BRCA-1, BRCA-2. Je velmi důležité identifikovat jedince, kteří mohou mít genetické predispozice k tomuto onemocnění. U těchto jedinců se pohybuje výskyt onemocnění mezi 40 až 60%. [5][4]

## **1.4 Hormonální faktory**

Již mnoho let jsou známy reprodukční faktory, které přispívají ke zvýšenému riziku výskytu karcinomu. Patří sem časný začátek menstruace (před 12. rokem), pozdní menopauza (po 55. roce), první těhotenství po 35. roce života. Hormonální přípravky ovlivňují metabolismus steroidních hormonů. Velkou roli hraje doba a věk užívání hormonů. Studie ukázaly na zvýšené riziko výskytu onemocnění u žen, které dlouhodobě užívali hormonální antikoncepci. Kombinace hormonů estrogenu a progesteronu zvyšuje riziko karcinomu prsu až o 24%. Hormonální léčba při klimakteriu také prokázala zvýšené riziko výskytu onemocnění. [5][3]

## **1.5 Anatomie prsu**

Mamma neboli prs je vyklenutí na přední straně hrudníku, uvnitř je obsažena glandula mamme, takzvaná prsní žláza, která je zároveň největší kožní žlázou v těle. Základem mléčné žlázy jsou laloky, které se skládají z menších lalůčků. Tukové vazivo vyplňuje místo mezi lalůčky a okolím mléčných žláz. [6][7]

## **1.6 Cévní zásobení**

Cévní zásobení prsu je z Arterie thoracica interna, z arteria thoracica medialis a aa. Intercostales. Žíla v prsní žláze je vena thoracica interna et lateralis, která se nachází v podkoží a v hlouce jsou vv. Intercostales. [6][7]

## **1.7 Lymfatické zásobení**

Lymfatické cévy slouží k zásobení mléčné žlázy. Míza, která proudí cévami, je filtrovaná v mízních uzlinách, které se nacházejí v podpaží, mezi žebry, pod a nad klíční kostí. Hlavní funkcí prsu je produkce mateřského mléka, které je nezbytnou součástí výživy nejmenších dětí. Mateřské mléko se vytváří po porodu dítěte. Tvorba mléka je velmi složitý proces, při kterém se ve žlázových buňkách vytváří z glukózy a aminokyselin, přiváděných krví matky, mléčný cukr a bílkovina mléka. Z krevní plazmy se pak vytváří mléčné tuky. Mléko obsahuje všechny potřebné látky pro výživu dítěte. [6][7]

## **2. DIAGNOSTIKA A PREVENCE KARCINOMU PRSU**

Zachytit včasné stádium tohoto onemocnění není jednoduché. Většina pacientů na začátku onemocnění nemá žádné příznaky. Změny na prsou se začínají zjevovat až v pokročilých stádiích. Většina nádorových onemocnění na začátku nevykazují žádné laboratorní změny. Proto je pro nás důležitá včasná diagnostika, kterou můžeme docílit prevencí. Máme několik možností prevence rakoviny prsu. Nezbytnou součástí je klasifikace a odběr vzorku nehmavných abnormalit prsu, a definování rozsahu onemocnění. Klinické studie a meta-analýzy potvrdily nižší úmrtnost u žen, které podstupují pravidelně mamografické vyšetření. V posledních deseti letech došlo ke zlepšení kvality obrazu a polohování u mamografie. Mamografie se používá nejen k prevenci onemocnění, ale i k lokalizaci nádoru před biopsií. [3][4]

### **2.1 Autovyšetření**

Autovyšetření prsu je nejjednodušší metoda, kterou můžeme zachytit včasné stádium onemocnění. Samovyšetřování prsu si žena provádí sama nejlépe 1x za měsíc. Nejvhodnější doba samovyšetřování je 3. až 4. den po ukončení menstruace, kdy na prsou žena necítí žádné napětí. Samovyšetřování se skládá z několika kroků, které by měla žena vždy dodržet pro včasný záchyt onemocnění. Existuje několik příruček o správné technice samovyšetřování, avšak edukaci pacientky by měl provést lékař během fyzikálního vyšetření.[1][8]

### **2.2 Mamografický screening**

Mamografie, klinické vyšetření prsu a samovyšetření prsu patří mezi základní kameny screeningu rakoviny prsu a jeho odhalení. Cílem screeningu je zachytit onemocnění v časném stádiu. Díky screeningu se snížila mortalita žen o víc než 40%. Bezplatný mamografický screening v České republice je prováděn od roku 2002 a je určen pro ženy od 45 let. Provádí se jednou za dva roky. Mamografický screening je doporučen i mladším ženám, u kterých je podezření, že by se tato nemoc mohla vyskytnout. Mamograf detekuje až 95% všech karcinomů u žen, které nemají žádné příznaky. [3][4]

### **2.3 Digitální mamografie**

V dnešní době se používá digitální mamografický systém, který nám umožňuje lepší kvalitu obrazu, rychlejší průběh vyšetření a nižší dávku záření. Dříve se používala filmová

mamografie, kde byla vyšší dávka záření a nebyla tak přesná při odhalování nemoci. U digitálního zobrazovacího systému můžeme kvalitu snímku ověřit téměř okamžitě. [9]

## **2.4 Ultrazvukové vyšetření (US)**

Ultrasonografie prsu je doplňkové vyšetření pro ženy, u kterých se na mamografii vyskytl nejasný nález, což bývá u 10-20% případů. U mladých žen se ultrazvukové vyšetření doporučuje jako první. [3]

## **2.5 Klinické příznaky**

Většina příznaků karcinomu prsu se objeví až v pokročilém stádiu onemocnění, kdy způsobují již bolestivé obtíže. Nejčastějším příznakem karcinomu prsu je bulka, která zpočátku není bolestivá a na pohmat je tvrdá a má nepravidelný tvar. Mezi další příznaky, které se mohou u tohoto onemocnění vyskytnout, patří: vtahování kůže, důlkovatění, nepravidelnosti bradavky, „pomerančová kůže“, sekrece z bradavky. Pokud se některý z uvedených příznaků objeví, je nutné vyhledat lékaře.[3][8]

## **2.6 Histologie**

Pokud se objeví podezření na karcinom prsu, musí lékař provést histologické vyšetření. Nejčastěji se vyšetření provádí pomocí punkční biopsie, kdy se speciální jehlou odebere tkáň. Tato metoda nevyžaduje žádnou přípravu kromě testu na krevní srážlivost. Vzorek odebrané tkáně se pošle na vyšetření. Patolog pak následně určí druh nádoru. [10]

## **2.7 Druhy karcinomu prsu**

Karcinom prsu se nejčastěji vyskytuje v terminálních lalůčcích prsní žlázy, jejíž povrch se mění během života vlivem menstruačního cyklu, těhotenstvím, laktací a menopauzou. Mezi nejčastěji vyskytující se zhoubné nádory prsu patří duktální a lobulární karcinom. [1][5] Kromě toho můžeme rozlišovat také invazivní formy nádoru.

Duktální karcinom vzniká proliferací transformovaných epitelových buněk duktálního systému. Typický duktální karcinom in situ je nehmotný a je detekován jako mikrokalcifikace na mamografu. V rané fázi nádoru je ložisko malé na to, aby se dalo zobrazit na ultrazvuku. Nicméně jakmile se nádor rozšíří do kanálků, které se nafukují a jsou naplněny kalcifikacemi, je nádor již viditelný na ultrazvukovém vyšetření. Vyskytuje se v mnoha histologických

formách. Diferencované formy mohou být papilární nebo solidní. Tento druh nádoru se vyskytuje nejčastěji u žen po menopauze. [5][3]

Lobulární karcinom vychází z epitelových buněk mamárních lobulů. Tento karcinom se odhalí při jiném patologickém postižení, protože klinicky se neprojeví. Lobulární karcinom není předchůdce lézí. Může však z něho histologickou přestavbou vzniknout invazivní karcinom prsu. Na mamografu se mohou vyskytovat drobné kalcifikace, které se však objevují mimo lokalizaci karcinomu. Objevuje se u žen před menopauzou. [1][5]

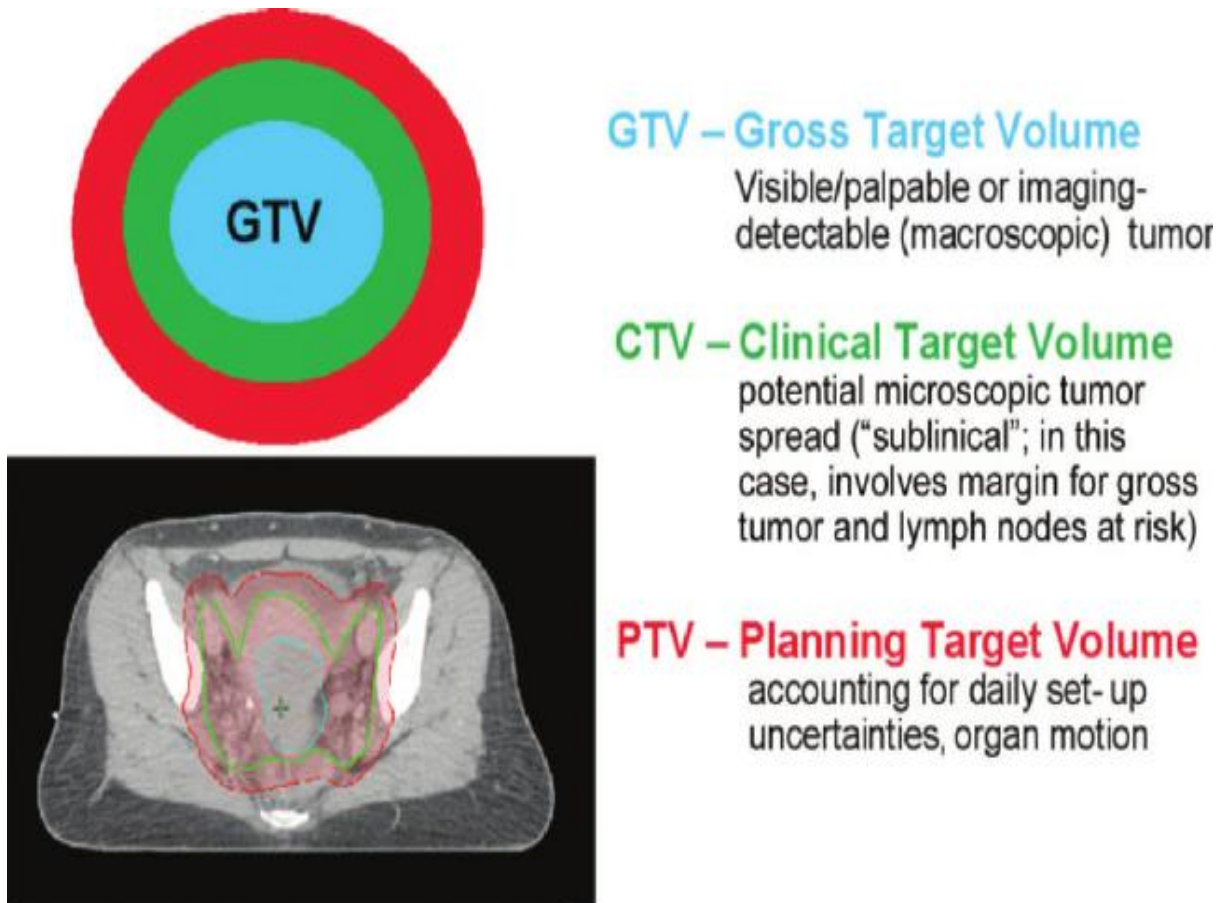
Invazivní nebo také infiltrující karcinom je druh tumoru, který již přerostl bazální membránu. Nádor tedy proniká do cév a okolních tkání. U invazivního karcinomu se často vyskytují metastázy. [1] Zároveň je nejčastějším druhem karcinomu prsu. Vyskytuje se až v 75 % případů. Na sonografu jej lze zachytit při velikosti menší než 1 cm. Nejčastěji má tubulární uspořádání a je provázen aktivní fibrózou, díky které je nádor na pohmat tvrdý. Nádory, které mají hvězdicové uspořádání a špatné ohraničení oproti okolní tukově vazivové tkáni, značí špatnou prognózu. U nádoru se vyskytují často metastázy do kostí, plic a jater. [5][1]

Infiltrující lobulární karcinom se vyskytuje u 10 % případů rakoviny prsu. Karcinom se skládá z malých uniformních buněk s hyperchromními jádry, které rostou samostatně nebo v jednobuněčných řadách. Často je multicentrický a bilaterální (30%), je zde častý výskyt metastáz do ovária, retroperitonea a meningů. Invazivní lobulární karcinom je těžko identifikovatelný na ultrazvuku. Vyskytuje se především u žen před menopauzou. Tento karcinom je agresivnější než infiltrující duktální karcinom. [1][5]

## **2.8 Stanovení cílových objemů u karcinomu prsu**

Pomocí plánovací počítačové tomografie, která zobrazuje anatomické struktury ve 3D snímcích, může lékař určit cílový objem. Popis cílového objemu vychází z Mezinárodní komise pro jednotky a záření. Označení cílového objemu se provádí ve specializovaném počítačovém programu. Cílový objem je oblast, kde se nachází nádor. Rozlišujeme tři cílové objemy a to GTV, PTV, CTV viz. obrázek č 2. [5]





**Obrázek 2 Cílové objemy. Dostupné z ([www.researchgate.net](http://www.researchgate.net))**

GTV značí objem nádoru. Je to objem tumoru, který je určený diagnostickými metodami nebo klinickým vyšetřením. [5]

CTV je klinický cílový objem. CTV se skládá z GTV a z lemu zahrnujících potenciálně mikroskopické šíření nádoru. U CTV objemu se bere v úvahu možné prorůstání tumoru a jeho šíření do regionálních lymfatických uzlin. [5]

PTV znamená plánování cílového objemu. Do PTV zahrnujeme CTV s lemem, který kompenzuje nepřesnost kvůli pohybu pacienta nebo nepřesnost při nastavení pacienta před ozáření. Pomocí PTV se pak vymezuje velikost a geometrie ozařovaných polí. [5]

## **3. DIAGNOSTIKA KARCINOMU PRSU**

### **3.1 Krevní testy**

Po pozitivním nálezu se pacientům udělá kompletní krevní obraz, který zhodnotí stav nemocného. Největší význam má biochemické vyšetření krevního séra, které zanalyzuje činnost jater a ledvin. Dále se provádí hematologické vyšetření, to nás informuje o krevních elementech. Nejlepší hematologické vyšetření je vyšetření kostní dřeně, ve které lze odhalit nádorové buňky. [5][3]

### **3.2 RTG vyšetření**

U RTG vyšetření se provede snímek hrudníku, páteře a lebky. Pacientovi zhotovíme potřebný počet snímků v různých projekcích, které naordinuje lékař. Vyšetření se provádí nejčastěji kvůli vyloučení vzdálených metastáz. Rentgenové vyšetření je rychlé, nevyžaduje žádnou přípravu a radiační zátěž pacienta je nízká. [4]

### **3.3 Scintigrafie skeletu**

Základním vyšetřením u karcinomu prsu patří scintigrafie skeletu. Scintigrafii prsu provádíme při podezření na kostní metastázy. Pacientovi se podá nitrožilně radiofarmakum <sup>99</sup>Tc. Poté je pacient snímán gamakamerou, díky které se pak zhotovuje celotělový obraz. Vyšetření nevyžaduje zvláštní přípravu, pacient však musí vypít před vyšetřením dostatek tekutin. Scintigrafie skeletu nám odhalí metastázy, které ještě nejsou na RTG snímcích viditelné. [11]

### **3.4 Scintigrafie sentinelových uzlin**

Vyšetření sentinelových uzlin se provádí kvůli možným metastázám. Uzliny mohou být postiženy jak v první a druhé, tak i ve třetí etáži v axile. Pacientovi se aplikuje radiofarmakum <sup>99m</sup>Tc-nanokoloid. Pomocí radiofarmaka se nám na scintigrafu zobrazují postižené uzliny. Vyšetření od aplikace radiofarmaka trvá 60-90 minut. Scintigram na začátku vyšetření zobrazuje postupný průběh lymfatických uzlin. Na pozdním scintigramu již vidíme sentinelové uzliny. Před koncem vyšetření se zakreslí poloha sentinelových uzlin na kůži v přední a boční projekci. Díky scintigramu pak chirurg získá orientační informace o lokalizaci sentinelových lymfatických uzlin. Chirurg poté pomocí detektoru zjistí aktivitu dané sentinelové uzliny a následně ji odstraní. [11]

### **3.5 Výpočetní tomografie (CT)**

Výpočetní tomografie je rentgenové zařízení, které se skládá z detektoru a rentgenky. Detektor a rentgenka rotují kolem pacienta a zhotovují snímky z různých úhlů. Detektory snímají záření, které prochází pacientem a zhotovují pomocí matematického algoritmu 3D snímky. Výpočetní tomografie nám umožňuje vytvářet několika milimetrové snímky. Lékaři to pak umožňuje prohlížet si řez po řezu. Pomocí tohoto vyšetření můžeme dobře lokalizovat nádor a určit jeho velikost a tvar. Nevýhodou vyšetření je vyšší radiační zátěž oproti klasickému RTG snímku. [3]

### **3.6 Magnetická rezonance (MRI)**

Pacienta na magnetické rezonanci vyšetřujeme na principu silného magnetického pole. Pomocí této diagnostické metody zhotovujeme 3D obrazy bez rentgenového záření. Na MRI vyšetřujeme ženy s nejasným nálezem na prsu nebo nám toto vyšetření slouží k přesné lokalizaci tumoru. Pomocí MRI se vyšetřují ženy, které mají zvýšené riziko výskytu karcinomu prsu. Jsou to ženy, které mají nosiče BRCA1 a BRCA2 mutace genu. Ty by měly podstupovat každoročně mamografické vyšetření a navíc i vyšetření na magnetické rezonanci. Toto vyšetření by měly podle American Cancer society podstupovat ženy s 20-25% nebo větším celoživotním rizikem vzniku rakoviny prsu. [3]

### **3.7 Pozitronová emisní tomografie**

Pozitronová emisní tomografie se skládá z mnoha detektorů, které mají kruhové uspořádání. Během vyšetření detektor pacienta neobíhá. Pomocí této vyšetřovací metody lze zachytit metabolickou aktivitu buněk. Tato vyšetřovací metoda je ze všech diagnostických metod nejcitlivější při odhalení nádorového ložiska. [11]

## 4. TNM KLASIFIKACE

TNM klasifikace slouží k popisu rozsahu onemocnění. Popis onemocnění je založen na posouzení tří složek. Kategorie T nám určuje rozsah primárního nádoru, zatímco kategorie N určuje postižení lymfatických uzlin. Poslední kategorie M určuje přítomnost či absenci metastatického postižení. Přidáním čísel do těchto tří složek se určí rozsah maligního onemocnění: [12]

Kategorie T nám určuje velikost tumoru v centimetrech a jeho rozsah v kůži a svalech hrudní stěny. Objem tumoru je z jednou nejdůležitějších znaků, které určí prognózu a léčbu pacienta. Rozsah kategorie T je od T1 až T4, kdy T1 znamená rozsah nádoru pod dva centimetry a T4 rozsah větší jak pět centimetrů. Velikost nádoru určujeme pomocí zobrazovacích metod nebo speciálními technikami jako je například ultrasonografie nebo punkce tenkou jehlou. [3]

Kategorie N nám udává rozsah postižených uzlin. U karcinomu prsu nás nejvíce zajímají lymfatické uzliny, které mohou být zasaženy hmatnou metastázou. N-klasifikace se pohybuje v rozsahu od N0 do N3. N0 zde znamená negativní nález a N3 značí rozsáhlé postižení infraklavikulárních mízních uzlin. [3]

Kategorie M nás informuje o vzdálených metastázách. M klasifikace se pohybuje v M0 žádná metastáza a v M1, která značí pozitivní nález vzdálených metastáz. [3]

### 4.1 Stádia onemocnění

U karcinomu prsu máme několik stádií onemocnění. Stadia jsou rozdělena dle závažnosti a jsou označena určitou číslovkou označující rozsah, druh a velikost tumoru. Označujeme tak stadia od 0 až po 4 stadium s případným dělením některých stádií na skupiny A a B.

Stádium 0 je základním stádiem a jedná se o neinvazivní duktální nebo lobulární karcinom. Avšak z tohoto karcinomu se časem může vyvinout zhoubný invazivní karcinom. [10]

Stádium I je časná forma invazivního karcinomu. Velikost nádoru je do 2 cm, nejsou postiženy lymfatické uzliny a nejsou zde ani vzdálené metastázy. U stádia I je pětileté přežití až 90%. [2]

Stádium II dělíme na dvě skupiny, a to na IIA a IIB.[2] U stádia IIA je nádor menší než dva centimetry a jsou zde postiženy 1–3 lymfatické uzliny. Mimoto může mít nádor velikost v rozmezí dvou až pět centimetrů, ale nejsou postiženy lymfatické uzliny. [2]

Do stádia IIB pak patří nádory, které jsou velké v rozmezí dvou až pěti centimetrů a jsou postiženy 1–3 podpažní lymfatické uzliny. Dále sem patří nádory, které jsou větší než 5cm, ale nejsou postiženy lymfatické uzliny. [2]

Stádium III dělíme do třech skupin, a to na stádium IIIA, IIIB, IIIC. Stádium III je již pokročilé onemocnění, kde jsou postižené lymfatické uzliny nebo uzliny v oblasti nadklíčku, ale nenachází se zde vzdálené metastázy. [2]

Pro stádium IIIA je typické postižení lymfatických uzlin nebo uzlin vedle kosti hrudní. Patří sem nádor velikosti dvou až pěti centimetrů s postiženými lymfatickými uzlinami, popřípadě jsou postiženy uzliny vedle kosti hrudní. Dále se sem zařazuje nádor větší než pět centimetrů a postižení lymfatických uzlin nebo uzlin vedle kosti hrudní. [2]

Do skupiny IIIB patří nádory, které prorůstají do hrudní stěny a kůže. Dále sem zahrnujeme zánětlivý karcinom, který způsobuje otok a zarudnutí. [2]

Skupina IIIC zahrnuje nádory jakékoli velikosti s postižením 10 a více lymfatických uzlin v axile. Celkové pětileté přežití u tohoto stádia je 54-67%. [2]

Do posledního, čtvrtého stadia patří karcinom se vzdálenými metastázami. Celkové pětileté přežití u tohoto stádia je 20%. [2]

## **5. LÉČBA KARCINOMU PRSU**

Existuje mnoho možností jak nádorové onemocnění léčit. V první řadě musí patolog určit typ nádoru, dále se musí zjistit stádium onemocnění. Podle těchto faktorů se určí druh léčby. O správné léčbě rozhodne tým lékařů z různých oborů. Samotnou léčbu pak vede klinický onkolog. Lékař pak podá informace pacientce o následné léčbě a o jejích záporech a kladech. [5]

### **5.1 Chirurgická léčba**

Chirurgický výkon je jedna z prvních možností léčby. Rozdělujeme výkony na dva druhy, a to na radikální výkon, kdy se pacientce amputuje celý prs nebo jen jeho část, nebo konzervativní výkon, kdy se pacientce odejme tumor z prsu a prs je zachován. To, do jaké míry bude pacientce prso při operaci odstraněno, rozhoduje velikost a umístění nádoru. Při operaci se také odstraňují podpažní uzliny. Chirurgická léčba není pro pacientku příliš zatěžující oproti ostatním léčebným metodám. [5]

### **5.2 Systémová léčba**

Do systémové léčby zahrnujeme chemickou, hormonální a biologickou léčbu. Pacientovi se vpraví lék, který pak působí na celý organismus. Systémovou léčbu dělíme na tři skupiny, a to na léčbu adjuvantní, neadjuvantní a paliativní. Rozhodující je velikost tumoru a jeho rozsah. Podle toho určí lékař danou léčbu. [5]

### **5.3 Chemoterapie**

Při chemoterapii se pacientovi podá chemická látka do žíly, která naruší buněčné dělení. Cytostatika (chemické látky) mají za úkol především ničit buněčné dělení buněk, které se rychle množí. Při karcinomu prsu se tato léčebná metoda často doplňuje s ostatními léčebnými metodami. Účinnost léčby pomocí cytostatik se pohybuje mezi 20-65%. Chemoterapie je agresivní léčebná metoda, která má mnoho nežádoucích účinků pro pacienty. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří pokles krevních elementů, nevolnost, zvracení a ztráta vlasů. Navzdory všem vedlejšími účinkům je karcinom prsu velmi citlivý na poměrně široké spektrum cytostatik. [10]

## **5.4 Hormonální léčba**

Hormonální léčba patří k nejstarším léčebným metodám u nádoru prsu. Provádí se pouze tehdy, pokud se u pacientky v nádorové tkáni prokážou hormonální receptory. Hormonální léčbu dělíme na adjuvantní, neadjuvantní a paliativní. Mezi nejčastější nežádoucí účinky hormonální léčby patří: vyřazení vaječníků z funkce, návaly horka a únava. Oproti chemoterapii je tento způsob léčby pro pacientku šetrnější. [3]

## **5.5 Biologická léčba**

Při biologické léčbě se pacientce podá látka, která má za úkol ovlivnit řetězce dějů určitých receptorů, které jsou nezbytné pro přežití a růst buňky. Biologická léčba u karcinomu prsu se využívá proti receptoru Her-2. Tato léčba je velmi nákladná a využívá se u cílených pacientek, například nositelek receptoru Her-2. Tuto léčebnou metodu provádějí ve specializovaných onkologických centrech. [3]

## **5.6 Radioterapie u karcinomu prsu**

Radioterapie patří mezi základní léčebné metody proti nádorovému onemocnění. Tato metoda využívá k léčbě ionizující záření, které ničí nádorové buňky. Radioterapii volíme u karcinomu prsu ve dvou základních indikacích, a to pokud má pacientka malý nádor a počáteční stádium nebo u pacientek, které mají již pokročilé stádium onemocnění. U pacientek v počátečním stádiu onemocnění se provede operace, kdy dojde k částečnému odstranění prsu, pacientka pak chodí na ozařování kvůli snížení pravděpodobnosti recidivy. U pokročilého stádia se pacientce odstraní celé prs a ozařuje se hrudní stěna kvůli možnému růstu nádoru v této lokalitě. Pokud se nádor vyskytuje v podpažních uzlinách, ozařujeme i je. Ve většině případů se pacientka ozařuje po operaci, kdy je účinek radioterapie největší. [13]

## **5.7 Radikální zevní radioterapie**

Radikální radioterapie se u karcinomu prsu volí v případě, pokud již není možná operace. Dávka, která se aplikuje na celé prsy je 50 Gy (Gray) po 1,8 Gy na jednu frakci. Poté následuje boost, což je navýšení dávky, které bývá v rozmezí 20 -26 Gy na oblast původního nádoru. [10]

## 5.8 Brachyterapie

Brachyterapie je léčba zářením na krátkou vzdálenost. Zdroj záření je umístěn do blízkosti nádorového lůžka nebo přímo do postižené tkáně. Cílem této léčby je dodání dávky do cílové tkáně, ale zároveň ušetřit zdravou tkáň. V radioterapii se používají afterloadingové přístroje dvojího typu. LDR (low dose rate) přístroje s nízkým dávkovým příkonem což je (0,4 až 2 Gy/h) nebo HDR (high dose rate) přístroje s vysokým dávkovým příkonem (> 12Gy/h). Konstrukce obou přístrojů jsou si podobné. Zdroje záření se nachází ve stíněném trezoru, odkud jsou motoricky transportovány do předem zavedených aplikátorů. Transport aktivních zdrojů může být zahájen tehdy, pokud kontrolní procedury, které provádí přístroj, jsou bez závad. Přístroj je ovládán dálkově. LDR přístroje nejčastěji využívají zářič  $^{137}\text{Cs}$ . [5]

## 5.9 Nežádoucí účinky záření

Většina pacientů snáší průběh radioterapie dobře, ale i u této léčebné metody se vyskytují vedlejší účinky. Vedlejší účinky rozdělujeme na dva druhy, a to na časné a pozdní. [1]

Časné vedlejší účinky se objevují během radioterapie a odeznívají několik týdnů po jejím ukončení. Nejčastějším vedlejším účinkem je zarudnutí kůže v místě ozáření, které nastupuje po několika týdnech radioterapie. Pacienti, kteří snáší dobře sluneční paprsky, mají z pravidla menší stupeň zčervenání kůže. Nejcitlivější místo bývá u pacientek v oblasti kožních řas a záhybů. [1]

Pozdní vedlejší účinky se projevují několik měsíců po ukončení radioterapie. Vyskytují se pouze v oblastech, které byly ozařovány. Jedná se o ztuhnutí kůže, zbarvení pokožky. Tyto změny oproti časným vedlejším účinkům jsou již trvalé. Pacientku tyto změny v běžném životě nijak neomezují. [1]



## 6. HISTORIE RADIOTERAPIE

Radioterapie patří mezi nejmladší lékařské obory. Její počátky sahají až na konec 19. století, kdy Wilhelm Conrad Röntgen v roce 1895 objevil „neznámé záření“, které nazval záření X, později bylo po něm pojmenováno jako rentgenové záření a za jehož objev získal v roce 1901 Nobelovu cenu v oblasti fyziky. Tento objev si však nenechal patentovat, díky čemuž došlo k rychlému rozšíření RTG záření v lékařství. Bylo zjištěno, že neznámé záření se dá využít jak k diagnostickým, tak i k léčebným účelům. Mezi další zakladatele tohoto oboru se považuje Marie Curie-Sklodovská a její manžel Pierre Curie, kteří objevili radium a polonium. Pierre Curie pozoroval biologické účinky ionizujícího záření, a to ho vedlo k základům léčby radioterapie. [14]

V České republice historie radioterapie sahá na začátek 20. století, kdy v roce 1903 na valném shromáždění Spolku českých lékařů navrhl pražský lékař Josef Skalička zřízení sanatoria pro nemocné se zhoubnými nádory. V roce 1905 vznikl tedy Spolek pro stírání a potírání rakoviny v Praze, v jehož čele stál gynekolog prof. MUDr. Václav Rubeška. Další sanatoria byla otevřena v roce 1930 v Brně a v roce 1932 v Bratislavě a později také v Ostravě. [14]

Velký vliv na vývoj radioterapie měla Druhá světová válka, která přerušila onkologický vývoj. Krátký rozvoj v radioterapii nastal až v roce 1945, kdy se Spolek stal členem UICC (Mezinárodní unie proti rakovině). Díky tomu nastala mezinárodní spolupráce. Ta však netrvala dlouho, neboť v roce 1948 převzala moc v Československu Komunistická strana, a tato politická událost se dotkla odborné i vědecké sféry. Po této okupaci již zahraniční spolupráce nebyla možná. [14]

Následný vývoj radioterapie byl ovlivněn vysokoenergetickými zdroji záření, pomocí nichž můžeme dnes aplikovat dávku hlouběji do požadovaného objemu. První kobaltový zářič byl představen v roce 1951 v Londýně a v roce 1952 byl instalován lineární urychlovač v Kalifornii. Dnes již jsou lineární urychlovače nedílnou součástí všech radioterapeutických pracovišť. [14]

Významný rozvoj v radioterapii nastal až při nových zobrazovacích metodách, a to především při objevu počítačové tomografie v roce 1973. Díky této zobrazovací metodě došlo k lepší lokalizaci nádorového ložiska a k dvojrozměrnému plánování. V 90. letech bylo

možné již trojrozměrné plánování a optimalizace dávkové distribuce pomocí techniky IMRT. V posledních letech přispěla k rozvoji radioterapie technika IGRT neboli 4D terapie. [15]

## 6.1 Přístroje záření v radioterapii

### 6.2 Lineární urychlovač

Princip lineárního urychlovače je založen na urychlování nabitých částic (elektronů) pomocí elektrod, které mění své polarity. Částice je urychlena magnetickým nebo elektrickým polem. Mezi základní typy urychlovačů patří lineární a cyklotron neboli kruhový lineární urychlovač. Elektrony, které jsou urychleny, dopadají velkou rychlostí na terč, díky tomu se zabrzdí a vznikne elektromagnetické záření, které terčem proniká. Lineární urychlovač se skládá z polohovacího stolu, megavoltážního nebo kilovoltážního zdroje, mikrokolimátoru nebo konického kolimátoru a z řídicí jednotky, odkud radiologický asistent ovládá jak samotný lineární urychlovač (viz obr.č1), tak přídatná zařízení. [16]



Obrázek 3 Lineární urychlovač. Dostupné z ([www.medicaltk.com](http://www.medicaltk.com))

### **6.3 Cyberknife**

Jedná se o lineární urychlovač o energii 6MV, který je umístěn v robotickém rameni. Pomocí kruhových kolimátorů je vymezen svazek záření. Pořízené snímky z požadované oblasti z úhlu 45° se v opozici zaznamenají na detektorech, které je převedou do počítače. Kvůli rychlému snímkování v krátkém časovém úseku získáme prostorovou lokalizaci ložiska. Pomocí software se porovnávají snímky se snímky z plánovacího CT. Při samotném ozařování se robotické rameno pohybuje v různých pozicích a sleduje nádorové ložisko. Pokud však poloha nádoru nebo pacienta překročí limit, zařízení se zastaví a dojde k nápravě polohy pacienta. Cyberknife se skládá s posuvného lůžka, dvou rentgenových snímačů, 12 kolimátorů a detektorů. [15]

### **6.4 Radioizotopové ozařovací přístroje**

#### **6.5 Kobaltový ozařovač**

Zdrojem záření je  $^{60}\text{Co}$ , jehož rozpadem se uvolňuje gama záření. Zářič ve tvaru válce je uložen ve speciálním obalu z olova a wolframu v ozařovací hlavici. Během terapie je zdroj záření přesunut z klidové fáze do pracovní polohy na výstupní okénko hlavice. Svazek záření je vymezen pomocí čtyř clon. Kobaltový ozařovač se uplatňuje především v paliativní radioterapii či u vybraných nádorů. Poločas rozpadu  $^{60}\text{Co}$  je 5 let. [15]

#### **6.6 Leksellův gama nůž**

Leksellův gama nůž se skládá ze 192 zdrojů  $^{60}\text{Co}$  s třemi průměry kolimačního systému, které jsou uspořádány v osmi řadách. Záření proniká třemi různými kolimátory, dva se nacházejí v radiační jednotce a jeden v kolimační helmici. Svazky záření se protínají do společného ohniska. Dávka v ozařovaném objemu je vysoká, tím pádem i její účinnost na nádorové ložisko. [15]

### **6.7 Rentgenové ozařovací přístroje**

Principem rentgenového záření jsou rychle letící elektrony, které z nažhavené katody letí velkou rychlostí k anodě, velkou rychlostí zabrzdí o materiál anody a tím vznikne z 99% teplo a z 1% RTG záření. Aby elektrony letěly od katody k anodě, musí být zapnuté anodové

napětí. U rentgenových přístrojů se může měnit druh napětí a filtry, díky tomu můžeme ovlivnit pronikavost záření. Filtry se nasazují na rentgenku a tubus, skládají se z mědi nebo hliníku. Filtry z mědi se používají pro vyšší energii a z hliníku pro nižší energii. Rentgenové ozařovací přístroje se uplatňují v léčbě kožních nádorů, nenádorového onemocnění nebo paliativní léčbě. [15]

## **6.8 CT Simulátor**

CT simulátor je tvořen počítačovou tomografií, která umožňuje provádět CT řezy. Pomocí CT můžeme dobře lokalizovat nádorové onemocnění. [15]

## **6.9 Konformní radioterapie**

Konformní radioterapie, nebo také trojrozměrná radioterapie, je ozařovací technika, při které se ozařovaný objem přizpůsobuje nepravidelnému tvaru naplánovaného PTV. Konformní radioterapie využívá zobrazovací metody, které nám umožňují 3D zobrazení a pomocí nichž se naplánuje cílový objem. Cílem konformní radioterapie je ozáření objemu s minimálním lemem, a tím snížit dávku záření na okolní tkáň. Pomocí vícelamelových kolimátorů nebo bloků tvarujeme ozařovací pole. 3D-CRT je ozařovací technika, která nám umožňuje omezit chyby při nastavování pacienta před ozářením. U této metody se většinou pacient ozařuje z většího počtu polí. Na plánovací počítačové tomografii se pro potřebu 3D-CRT nastavují řezy v rozmezí 2 – 8 mm, a to proto, aby se nám cílové struktury zobrazily co nejpřesněji. Nezbytnou součástí 3D-CRT je pravidelná verifikace léčby pomocí elektronického zobrazovacího pole. [15]

## **6.10 4D-konformní radioterapie**

4D-konformní radioterapie je metoda, která synchronizuje záření s pohyblivým cílovým objemem. Tato metoda se uplatňuje při ozařování plicních ložisek. Pomocí „respiratory gatingu“ se reguluje záření, při kterém se ozáření stanoveného objemu provede v určitém dýchacím čase. Další možností „respiratory gatingu“, kdy svazek záření sleduje respirační pohyb nádoru. 4D radioterapie nám umožňuje šetřit zdravé tkáň. [15]

## **6.11 IMRT (Radioterapie s modulovanou intenzitou)**

IMRT je vylepšená metoda 3D-CRT. IMRT se v praxi začala používat v polovině 90. let minulého století. V klinické praxi se nejvíce využívá metoda, která obsahuje vícelamelový kolimátor (MCL) v hlavici přístroje. Základní metoda IMRT rozděluje pole na dvě či více dílčích polí, která jsou pak ohraničena vícelamelovým kolimátorem. Jedno z dílčích polí je tvarováno tak, aby snížilo dávku na okolní tkáň. U IMRT se daná pole ozařují bez přerušení. U této metody využíváme techniku mnoha statických polí, která se označuje „step and shoot“. Princip této metody spočívá v tom, že superpozicí více dílčích polí (5–10) jsou odlišně konturované. Pomocí MLC pak získáme požadované modulace svazku. [15]

## **7. RADIOTERAPIE ŘÍZENÁ OBRAZEM (IGRT)**

### **7.1 Historie IGRT**

Radioterapie řízená obrazem je dnes nedílnou součástí většiny radioterapeutických pracovišť. Historie IGRT sahá na začátek 90. let minulého století, kdy se v radioterapii začalo používat ozařování s modulovanou intenzitou svazku. Bylo známo, že modulovaný paprsek intenzity umožní konformní ošetření cílového objemu, přičemž se současně vyhne zdravým tkáním. V polovině 90. let se začala využívat trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT). Statické 3D snímky z počítačové tomografie (CT) se používají tak, aby mohl být identifikován anatomický objem včetně segmentů pro plánování okolních struktur a vnější obrysy nemocného. U IMRT a 3D-CRT technologií byla potvrzena lepší geometrická přesnost při radioterapii. S IGRT se zvýšil požadavek na ověření správného cíle a zajištění správné pozice tkání před ozářením. Metoda IGRT je poměrně nová, ale důležitost polohování pacientů se klade již v celé historii radioterapie. Pojem IGRT se začal používat s vývojem 3D zobrazení. Několik technologií IGRT bylo vyvinuto v posledních desetiletích a každá má jiné provedení a software, který má vliv na možnou klinickou aplikaci a nové možnosti. [17]

### **7.2 Význam metody IGRT**

V radioterapii se využívají vysoké dávky záření, díky kterému dochází k usmrcení jak nádorových, tak i zdravých buněk. Je tedy pro nás důležité znát přesnou lokalizaci nádoru při každé frakci ozáření a pomocí toho se optimalizuje terapie a může se minimalizovat komplikace. Máme několik faktorů, kvůli kterým se může změnit lokalizace nádoru. Mezi

nejčastější patří náhlý úbytek na váze a změna velikosti tumoru. Ať je důvod jakýkoli, před samotnou radioterapií musí radiologický asistent dát pacienta do správné léčebné polohy. Léčebná poloha je ta, při které se pacient ozařuje během radioterapie. Ta je kontrolována řadou metod. [17]

### **7.3 Elektronický portálový zobrazovací systém (EPID)**

Elektronický portálový zobrazovací systém (Electronic Portal Image Device) se skládá z plošného detektoru megavoltových MV fotonů, tvořený maticí detektorů, který je pod pacientem. Po nastavení pacienta se vysune detektor a provede se několik snímků, které vytvoří 2D zobrazení. K tvorbě snímku je použito záření z lineárního urychlovače. Provádíme 2 snímky, jeden z předozadní projekce z úhlu  $0^\circ$  a druhý z laterální projekce z úhlu  $90^\circ$ . Získané obrazy pak porovnáváme s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem (DRR), který je vygenerován v plánovacím systému z CT řezů. Porovnání aktuálních snímků může být automatické nebo manuální a rozdíly v pozici jsou vypočteny v jednotlivých osách x,y,z. Srovnají se kostěné struktury, které jsou dobře viditelné. Výhoda portálového snímkování je v přesnosti a rychlosti. Nevýhodou portálového zobrazovacího systému je, že nám poskytuje 2D zobrazení. [15]

### **7.4 KV snímky**

Kilovoltážní systém se skládá ze dvou ramen. Na jednom rameni je rentgenka, na druhém detektor. Rentgenka a detektor jsou v úhlu  $90^\circ$  a  $270^\circ$  vůči hlavici urychlovače. Kilovoltážní systémy jsou označovány XVI (X-ray Volume Imaging) nebo OBI (On-Board Imager). Tento způsob snímkování je podobný EPID, dostáváme zde také 2D snímky, díky nimž můžeme okamžitě opravit polohu pacienta. [15]

### **7.5 Megavoltážní Fan Beam CT ( MVCT)**

Spirálová tomografie je kombinací IMRT a CT skeneru. Lineární urychlovač má 6-MV a vějířovitý svazek záření je kolimován párem clon, které jsou z wolframu. Nastavení pomocí páru clon vytváří vějířový paprsek, který se může pohybovat od jednoho do pěti centimetrů od isocentra. U MVCT je zobrazení o nižší energii než je terapeutický svazek záření, kterým se pak ověřuje polohu anatomických struktur pacienta. Lineární urychlovač pomocí detonud o nízké energii cca 3,5 MV poskytuje CT snímky. Během pořizování snímků se MVCT pohybuje kolem pacienta spirálovitě. Dávka záření a doba snímání závisí na počtu a tloušťce

snímků. Obvyklá tloušťka snímků se pohybuje kolem 4mm. Dávka záření u MVCT je dostatečně nízká tak, abychom mohli toto vyšetření provádět před každou radioterapií. Při jedné sérii se dávka pohybuje od 1 do 3 Gy. [18]

## **7.6 Kilovoltážní Cone-Beam CT (KBCT)**

Součástí Cone-beam CT je rentgenka a dva dimenzionální detektory, které jsou namontovány obvykle na gantry, orientované kolmo k MV záření. Detektory obíhají kolem pacienta a během jediné rotace o 360° pořídí sérii snímků. Pomocí rekonstrukčního algoritmu vytvoříme 3D obrázky. KCBCT nám umožňuje milimetrové rozlišení měkkých tkání. Nejrozšířenější formou rekonstrukce obrazu CBCT je 3D filtrovaná zpětná projekce, kterou poprvé provedl Feldkamp roku 1984. Při rekonstrukci se požaduje systém souřadnic (x, y a z) v daném objektu. Obrazy z CBCT se porovnávají s obrazy plánovacího CT a vyhodnocuje se směr a velikost odchylek. Vyhodnocování snímků se provádí automaticky nebo ručně. Na Cone Beam CT jsou vidět dobře jak měkké, tak tvrdé tkáně. Kvalita tomografických snímků není tak dobrá jako z klasického CT, ale pro rozlišení anatomických struktur je dostačující. [18]

## **7.7 Megavoltážní Cone-Beam (MVCBCT)**

MVCBCT je zobrazovací systém, který používá lineární urychlovač. Ten produkuje megavoltážní rentgenovo záření, které má kuželovitý tvar. Záření dopadá na plošný detektor, který zachytí 2D obraz z různých úhlů. Portálové obrázky jsou pak použity pro 3D rekonstrukci anatomických struktur pacienta. MVCBCT se skládá z objemové sady voxelů. Každý snímek lze vizualizovat v axiální, sagitální nebo koronární rovině. Součástí radioterapie je řídicí jednotka, která je napojena na lineární urychlovač a pomocí které můžeme ovládat probíhající vyšetření. Pracovníci jsou rovněž spojeni s portálním zobrazovacím systémem. Mezi hlavní parametry, které ovlivňují kvalitu obrazu, patří velikost voxelů, rekonstrukční filtry a tloušťka zobrazovaného řezu. Doba, za kterou můžeme pořídít snímky pomocí MVCBCT, je méně než pět minut. Dávka u MVCBCT je nízká oproti léčebným dávkám, pohybuje se od 1,2 do 0,6 Gy. [18][19]

## **7.8 Kilovoltážní X-Ray IMRT a IGRT pro intrafrakční loklizaci**

Prototyp fluoroskopického systému nádorového zobrazování se skládá ze čtyř sad diagnostických rentgenových televizních systémů, které mají za úkol rozpoznat pohybující se

nádor. Dva ze čtyř RTG zdrojů jsou vybrány tak, aby byly schopny zobrazovat zlaté implantáty v těle pacienta v průběhu radioterapie. Pomocí této zobrazovací techniky můžeme sledovat pohybující se nádor v reálném čase. V dnešní době máme dva systémy, díky kterým můžeme nádor sledovat. Souřadnice nádoru a zlatých značek jsou elektronicky přeneseny z 3DRTP do fluoroskopického systému prostřednictvím sítě. Pacienta uložíme na posuvný stůl a správnou polohu nastavíme pomocí laserů. Poté radiologický asistent pomocí CT lokalizuje správnou polohu zlatých implantátů. Pokud se zlatý marker pohybuje, vidíme ho na dvou rentgenových snímcích na LCD monitoru, pak operátor stiskne pomocí myši automatické vyhledávání pro ně. Vzor zlatého markeru se zaznamená na RTG snímku, který dále slouží jako šablona. Jakmile počítač rozpozná vzor značky jako odpovídající šablonu, marker je obklopen bílým čtvercem a pohybuje se v souladu s pohybem markeru každých 0,033 s; to znamená přibližně 30 krát za sekundu. Tato metoda se využívá u lineárního urychlovače Cyberknife. [18]

## **8. POUŽITÍ METODY IGRT U PACIENTŮ S KARCINOMEM PRSU**

S vývojem radioterapie se objevily nové metody, které nám umožňují šetrnější léčbu a lepší kvalitu života pro pacienta. Dnes se v radioterapii klade důraz na přesnost a účinnost léčby. Před samotnou radioterapií je nejdůležitější správné nastavení pacienta. Cílem je ozářit tumor a ušetřit zdravé tkáně. V dnešní době máme několik metod IGRT, které nám pomáhají nastavit pacienta do léčebné polohy pomocí nastavení kostních struktur. Avšak u karcinomu prsu se nelze spoléhat na kostní struktury, protože prsní tkáň se může pohybovat nezávisle na nich. Proto, abychom docílili co nejpřesnější polohy při nastavení, používáme chirurgické svorky, které se aplikují do místa tumoru. [20]

### **8.1 Léčba**

Karcinom prsu můžeme léčit mnoha způsoby. Nejdůležitějším faktorem, který udává to, jaká léčba se použije, je stádium onemocnění a celkový zdravotní stav pacientky. V radioterapii je několik způsobů, jak léčit karcinom prsu. Úspěšnost léčby byla představena v roce 2005 na Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, kde ukázali o 70% snížení rizik lokální recidivy, pokud je rakovina v časném stádiu. U každých 100 léčených žen zabraňuje radioterapie ve dvaceti případech lokální recidivě karcinomu a 5ti úmrtím na karcinom po 10ti letech od ukončení léčby. [3][21]



## 8.2 Dávka radioterapie u karcinomu prsu

Plánované ozařování cílových objemů u karcinomu prsu je dáno dle doporučení ICRU. Do plánovaného objemu je zahrnut cílový objem PTV, který se skládá z CTV a okolního lemu. Celková doporučená dávka je 50–60Gy na celý prs po dobu 5–6 týdnů. Rozložení dávky je 1,8 až 2 Gy na jednu frakci. Po radikálním chirurgickém zákroku, kdy je celý prs odebrán, se doporučuje dávka 50 Gy po dobu pěti týdnů. Dávka, která se využívá pro cílené ozařování nádorového lůžka, je 10–20 Gy v rozmezí jednoho až dvou týdnů. [5][22]

## 8.3 Přesnost nastavení pacienta

Problémem v radioterapii je poloha cílového objemu v blízkosti zdravé tkáně. Alternativní strategií u žen, kterým hrozí velké riziko recidivy, je umožnit bezpečnou eskalaci dávky přímo do nádorového ložiska. Proto se provede jednoduchá chirurgická technika, která nám umožní lokalizovat cílový objem zavedením kovových značek. Ve Velké Británii se uskutečnil pokus, kdy byli chirurgové požádáni, aby do oblasti lůžka po odstranění tumoru aplikovali standardní titanovou svorku, a tím upřesnili pozici nádoru. Na základě této studie jsou již tyto chirurgické titanové svorky doporučovány u všech pacientek, které mají zachovaný prs. Hlavní výhodou je, že chirurgické svorky dobře vidíme pod RTG zářením, proto pomocí svorek zaměříme cílovou oblast s velkou přesností. Použití RTG kontroly polohy chirurgických svorek před každou radioterapií v reálném čase nazýváme IGRT (radioterapie řízená obrazem). [21]

## 8.4 Multi-institutional navigace pomocí IGRT u karcinomu prsu

Proces radioterapie můžeme rozdělit do tří kroků:

Simulace: Plánovací CT se provádí v poloze, při které pak bude pacient ozařován. Pacient je imobilizován pomocí speciální desky, která se používá při nastavení u karcinomu prsu, nebo vakuované podložky. Na pacienta se pak nakreslí značky, které nám slouží k přesnější lokalizaci. [21]

Plánovací radioterapie: Plánovací CT slouží k identifikaci kontur cílových objemů a okolních orgánů. Záření v radioterapii je navrženo tak, aby optimálně pokrylo cílové objemy a ušetřilo okolní orgány. [21]

Ověření léčby a dávky: Léčba v radioterapii se provádí ve frakcích, a to proto, aby došlo u zdravých buněk k regeneraci DNA. Před každou frakcí dochází k ověřování pozice pacienta za použití laserového svazku paprsků. Předdefinované značky na kůži pacienta jsou v souladu s lasery. Poté dochází k pořízení ověřovacích snímků, kdy pacient je již nastaven v konečné poloze. [21]

Rozdíly mezi plánovacím CT a léčebnými sériemi mohou vést ke geometrickým chybám při ozařování, kvůli kterým se pak zvyšuje riziko vzniku recidivy. Kvůli těmto nepřesnostem přidáváme kolem PTV lem, abychom zamezili takzvaným set-up chybám. Při každé radioterapii dochází k tzv. intrafrakčnímu pohybu. Je to například dýchací pohyb nebo deformace tkáně. Před definované tetování na kůži a laserové parsy pomáhají zaměřit správnou polohu před každou radioterapií u karcinomu prsu. Ačkoliv tento způsob ověřování polohy pacienta je jednoduchý, set-up chyby jsou velké. Polohová chyba pacienta pomocí povrchových markerů se pohybuje v rozmezí od 1 do 30mm. Díky těmto verifikačním chybám musíme zvětšit PTV, které bývá kolem 10mm. [21]

## **8.5 Chyby při nastavení pacienta**

Chyby v nastavení, a tím i PTV lemu, jsou ovlivněny charakteristickými rozdíly každého pacienta, jako je např. velikost prsu nebo umístění nádorového lůžka. Kromě těchto charakteristik určité skupiny pacientů vyžadují různé rozměry PTV lemu, které závisí na typu použitého nastavení, například laser na kožních značkách nebo kostním anatomickém zobrazování. Pokud jsou okraje příliš velké, má to za následek zbytečné ozáření zdravé tkáně a naopak, pokud má PTV lem příliš malé rozpětí, může to vést k riziku nedostatečného ozáření nádorového lůžka. V posledních letech se však ukázalo, že kostnaté struktury hrudní stěny jsou špatnou náhražkou za prs. Neboť celý prs se může pohybovat nezávisle na anatomických strukturách hrudní stěny. Pro lepší identifikaci tumoru u 2D-MV se doporučuje implantace kovových markerů. [21]

## 9. DISKUZE

V odborném deníku *Efficacy and Mechanism Evaluation* publikovali výzkum na účinnost klipů IGRT u karcinomu prsu. 28 pacientům implantovali klip do nádorového lůžka. Každý pacient poté podstoupil plánovací CT ve dvou různých dnech. Nádorové lůžko a klipy byly identifikovány jako oblast zájmu. Skeny byly poté nastaveny na anatomické struktury a posunutí cílového objemu bylo srovnáno s přesunutím klipů během doby. Studie zjistila, že průměrná chyba v posunu, která byla pozorována mezi dvěma zaměřenými, byla tři milimetry. Studie také ukázala, že chirurgické klipy jsou při nastavení pacienta přesnější než kostěné anatomické struktury a povrch prsu. British Institute of Radiologi provedl výzkum na 27 pacientech. Ti podstoupili CT vyšetření v léčebné poloze. Nejprve se pacientům provedlo počáteční CT a další CT vyšetření proběhlo po dalších 27 dnech. Lokalizace nádorového lůžka se prováděla za použití CT registrace následujícím způsobem: kostěné anatomické struktury, těžiště chirurgických svorek a excize povrchu prsu. Vzdálenost mezi těžišti, byly porovnány. Bylo pozorováno, že lokalizace nádorového lůžka pomocí chirurgických svorek je přesnější než lokalizace pomocí kostěných anatomických struktur a povrchu prsu. [23]

Další výzkum byl proveden Cancer Research UK na zkušební skupině pacientů IMPORT-HIGH. Tato studie se zabývala tím, jak zlepšit samotnou radioterapii v časném stádiu karcinomu prsu. U této skupiny pacientů se použila zlatá zrna, která byla implantována do dutiny jako náhrada do nádorové lůžko. Pomocí metod 2D-MV, KV nebo CBCT byly provedeny denní korekce anatomických struktur na 42 pacientech. Studie ukázala, že díky této metodě, která nám upřesní místo nádorového lůžka, můžeme snížit PTV lem o 5mm. [24]

Další studii byla publikována v odborném časopise *Journal of Radiation Oncology*, kde aplikovali 25 ženám zlatá semena do nádorového lůžka. U těchto pacientek se také sledoval pohyb dýchání. Sledovala se poloha mezi nádechem a výdechem. Volné dýchání a obrazové sety byly získány 4D CT před léčbou a po 6 týdnech od začátku léčby. Rozdíly v nastavení se porovnávali se simulačním CT. V této studii bylo zjištěno, že na 4D CT byla chyba v nastavení 0,1mm, zato v simulačním CT byla chyba 0,7mm. Správná pozice pacientek před radioterapii byla zhotovena pomocí megavoltážního CT, které se pak porovnávalo s 4D CT. V klinické praxi jsou zlatá zrna příliš nákladná, mohou být však nahrazeny titanovými svorkami, které mají stejný účel. [21]

Řada studií rovněž ukázala, že chirurgické svorky jsou také lepší s použitím metody IGRT v případě rakoviny prsou.

## 10. ZÁVĚR

Jak bylo možné sledovat v práci, karcinom prsu je rozšířeným onemocněním a včasná diagnostika je nezbytná, neboť dokáže předejít úmrtí až ve 40% případů. Zároveň bylo možné si zaznamenat, že samotná léčba se neobcházela zcela bez komplikací, proto docházelo k postupnému vývoji metod použitých při léčbě, aby se tyto komplikace minimalizovaly. Jednou z takových metod je právě metoda IGRT, která umožňuje šetrnější průběh léčby díky verifikaci polohy pacienta.

V případě rakoviny prsu bylo poznamenáno, že se jedná o tkáň měnící svůj objem, čímž se průběh léčby komplikoval a bylo zapotřebí pomocných prostředků a metod. Tou se ukázala být metoda aplikování chirurgických svorek, které po implantaci k tumoru v těle pacienta hrály pomocně-orientační úlohu při následné radioterapii.

Metoda IGRT spolu s chirurgickými svorkami je optimální metodou k zajištění správné polohy pacienta před radioterapií. Chirurgické svorky tak umožňují minimalizaci chyb při záření až na 0,7mm za využití vhodných podmínek prostředí. Zmenšením bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV v závislosti na použité metodě dochází ke snížení dávky do oblasti kritických orgánů. V RTG terapii i karcinomu prsu do kritických orgánů patří srdce a plíce popřípadě jícen a mícha. Použití IGRT je indikováno u všech pacientek a může být pooperačně nebo s kurativním závěrem.

## 11. SEZNAM LITERATURY

- [1] ABRAHÁMOVÁ, Jitka, HORÁK, Jaromír a Povýšil, Ctibor, *Atlas nádorů prsu. Vyd.1*, Grada. Praha, 2000.
- [2] HLADÍKOVÁ, Zuzana, *Diagnostika a léčba onemocnění prsu. 1. vyd.* Olomouc, 2009.
- [3] ABRAHÁMOVÁ, Jitka, *Co byste měli vědět o rakovině prsu. Vyd. 1.*, Grada. Praha, 2009.
- [4] ABRAHÁMOVÁ, Jitka, *Rakovina prsu Vyd.1*, Triton. Praha, 2000.
- [5] ŠLAMPA, Pavel, PETERA, Jiří at al. *Radiační onkologie. 1. vyd.*, Galén. Praha, 2007.
- [6] ČIHÁK, Radomír, *Anatomie*, Třetí upr. a doplň. vyd. Praha: Grada, 2016
- [7] NAŇKA, Ondřej, ELIŠKOVÁ, Miroslava, *Přehled anatomie*, Třetí, dop. Praha: Galén, 2015.
- [8] DOLEŽAL, Martin, “Radioterapie karcinomu prsu,” *Postgraduální medicína*.05/2012  
Dotupné z <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/radioterapie-karcinomu-prsu-464729>
- [9] AHLERING, T.E, ANDERSON, P.R, and CASPER, E.S, *The Oncology Group*. 2003.
- [11] KORANDA, Pavel, *Nukleární medicína*, 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014.
- [12] SOBIN, W.L, GOSPADOROWICZG, W.L, WITTEKIND, Ch, *TNM classification of Malignant Tumours*, 2010 by Bl. 2010, 2009.
- [13] HUNT, Kelly K, *Breast cancer*, 2nd ed. New York, N.Y.: Springer 2008.
- [14] KLENER, Pavel, *Klinická Onkologie*, Galén. Praha.
- [15] HYNKOVÁ, Ludmila, ŠLAMPA, Pavel a kol. *Základy radiační onkologie*, Masarykova. Brno, 2012.
- [17] VERELLEN, Dirk, STORME, Mark de RIDDER and guy, “A short history of imagine-guided radiotherapy,” *Radiother. Oncol.*, vol. 86, p. 10, 2008.
- [18] BOURLAND, D.J, *Image-guided radiation therapy*. Boca Raton, 2012.
- [20] Goudschaal, K, Kamphuis, M, Van Kesteren, Z, Jong, R. De. Frank, M, Bel, A, and Wieringen, N. Van, “PD-0476: QA program for IGRT and the role of the RTT: Detection of set-up errors for breast cancer patients,” *Radiother. Oncol.*, vol. 111, p. S186, 2014.
- [21] Harris, M.H, Mukesh, E, Jena, M, Baker, R, Bartelink, A, Brooks, H, Dean, C, Donovan, J, Collette, S, Eagle, S, Fenwick, S, Graham, J, Haviland, P, Kirby, J, “A

multicentre observational study evaluating image-guided radiotherapy for more accurate partial-breast intensity-modulated radiotherapy: comparison with standard imaging technique,” *Effic. Mech. Eval.*, vol. 1, no. 3.

- [22] VAŇÁSEK, Jaroslav *Radioterapie karcinomu prsu*, vol. 2. 2008.
- [23] British Institute of Radiology, “Geometric Uncertainties in Radiotherapy,” *British Institute of Radiology Working Party*, London, 2003.
- [24] Leonard, Ch.E, Tallhamer, M, Johnson, T, Hunter, K, Howell, K, Kercher, J, “Clinical experience with image-guided radiotherapy in an accelerated partial breast intensity-modulated radiotherapy protocol,” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, vol. 76, no. 2, pp. 528–534.