

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**Lékařská fakulta v Hradci Králové**

# **DISERTAČNÍ PRÁCE**

Doktorský studijní program  
**Klinická onkologie a radioterapie**

**Intersticiální brachyterapie prsu a penisu**  
**Interstitial brachytherapy of the breast and penis**

**MUDr. Denisa Pohanková**

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

## **Prohlášení:**

Prohlašuji tímto, že jsem doktorskou disertační práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty v Hradci Králové a zde užívána ke studijním účelům za předpokladu, že každý, kdo tuto práci použije pro svou publikační nebo přednáškovou činnost, se zavazuje, že bude tento zdroj informací řádně citovat.

Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy, Praha.

Hradec Králové, 2021

Denisa Pohanková

## **Poděkování**

Na tomto místě bych chtěla poděkovat svému školiteli prof. MUDr. Jiřímu Peterovi, Ph.D. za odborné rady a vedení při přípravě této práce. Pan profesor mi byl v průběhu celého postgraduálního studia vždy velkou oporou.

Dále bych ráda poděkovala svému školiteli, doc. MUDr. Igoru Sirákovi, Ph.D. za ochotu a nápomocnou ruku kdykoliv jsem to při přípravě práce potřebovala. Děkuji mu také za rady při statistickém zpracování dat, bez jeho pomoci by toto bylo velmi obtížné.

Dík patří i všem kolegům z Kliniky onkologie a radioterapie FN v Hradci Králové, za jejich ochotu a laskavost.

V neposlední řadě mé poděkování patří také manželovi Petrovi a rodině, kteří při mně vždycky stáli a byli tou největší oporou v některých těžkých chvílích. Děkuji za jejich trpělivost, kterou mi poskytli, aby tato práce mohla vzniknout.

## Seznam použitých zkratk:

APBI	akcelerovaná parciální iradiace prsu
ATBV	předpokládaný objem nádorového ložiska
BED	biologicky ekvivalentní dávka
BRCA 1	tumor supresorový gen, breast cancer 1
BRCA 2	tumor supresorový gen, breast cancer 2
BMI	body mass index
BT	brachyterapie
CISH	chromogenní in situ hybridizace
CHT	chemoterapie
CT	počítačová tomografie
CTV	klinický cílový objem
C50	označení pro nádory prsu
DIBH	deep inspiratory breath hold
DNR	dose nonuniformity ratio
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ER	estrogenové receptory
FISH	fluorescenční in situ hybridizace
GIT	gastrointestinální trakt
HER2/neu	human epidermal growth factor receptor 2
HDR	high dose rate brachytherapy
HVK	horní vnitřní kvadrant
HZK	horní zevní kvadrant
Ki67	antigen Ki67
LDR	low dose rate brachytherapy
MDR	medium dose rate brachytherapy
MDS	myelodysplastický syndrom
MIB	multikatetrová intersticiální brachyterapie
MRI	magnetická rezonance
OS	overall survival
PARP	poly(ADP-ribose)polymerázy
PD-1	programmed cell death-1
PDL-1	programmed cell death-1 ligand

PDR	pulse dose rate brachytherapy
PTV	plánovací cílový objem
RT	radioterapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SISH	in situ hybridizace se stříbrem
SLU	sentinelová lymfatická uzlina
UZ	ultrazvuk
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
VEGFR	receptor pro vaskulární endoteliální růstový faktor
ZN	zhoubné nádory

# Obsah

<b>1</b>	<b>SOUHRN .....</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>OBECNÝ ÚVOD .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>KARCINOM PRSU .....</b>	<b>15</b>
4.1	EPIDEMIOLOGIE.....	15
4.2	RIZIKOVÉ FAKTORY A PROGNOTICKÉ FAKTORY .....	17
4.2.1	<i>Rizikové faktory.....</i>	<i>17</i>
4.2.2	<i>Prognostické faktory .....</i>	<i>17</i>
4.3	HISTOPATOLOGIE A KLASIFIKACE .....	18
4.3.1	<i>Histopatologie.....</i>	<i>18</i>
4.3.2	<i>TNM klasifikace.....</i>	<i>20</i>
4.4	KLINICKÉ PŘÍZNAKY.....	23
4.5	KLINICKÉ VYŠETŘENÍ .....	24
4.6	DIAGNOSTICKÝ POSTUP .....	24
4.6.1	<i>Hereditární aspekty karcinomu prsu .....</i>	<i>25</i>
4.7	LÉČBA NÁDORŮ PRSU.....	25
4.7.1	<i>Chirurgická terapie.....</i>	<i>25</i>
4.7.2	<i>Hormonální terapie.....</i>	<i>27</i>
4.7.3	<i>Chemoterapie.....</i>	<i>27</i>
4.7.4	<i>Biologická léčba .....</i>	<i>28</i>
4.7.5	<i>Zevní radioterapie .....</i>	<i>29</i>
4.7.6	<i>Brachyterapie.....</i>	<i>31</i>
4.8	PREVENCE A SCREENING .....	32
<b>5</b>	<b>KARCINOM PENISU.....</b>	<b>33</b>
5.1	EPIDEMIOLOGIE.....	33
5.2	RIZIKOVÉ FAKTORY A PROGNOTICKÉ FAKTORY .....	35
5.2.1	<i>Rizikové faktory.....</i>	<i>35</i>
5.2.2	<i>Prognostické faktory .....</i>	<i>35</i>
5.3	HISTOPATOLOGIE A KLINICKÁ STÁDIA ONEMOCNĚNÍ .....	35
5.4	DIAGNOSTICKÝ POSTUP .....	37
5.5	LÉČBA NÁDORŮ PENISU .....	37
5.5.1	<i>Chirurgická terapie.....</i>	<i>37</i>
5.5.2	<i>Zevní radioterapie .....</i>	<i>39</i>
5.5.3	<i>Brachyterapie.....</i>	<i>40</i>
5.5.4	<i>Chemoterapie.....</i>	<i>41</i>

5.6	PROGNÓZA.....	42
<b>6</b>	<b>BRACHYTERAPIE .....</b>	<b>43</b>
6.1	HISTORIE BRACHYTERAPIE.....	43
6.2	TYPY BRACHYTERAPIE.....	44
6.3	POUŽÍVANÉ RADIOIZOTOPY .....	45
6.4	AUTOMATICKÉ AFTERLOADINGOVÉ PŘÍSTROJE.....	45
6.5	PLÁNOVÁNÍ BRACHYTERAPIE .....	46
6.6	LDR BRACHYTERAPIE.....	46
6.7	HDR BRACHYTERAPIE .....	46
6.7.1	<i>Klinické využití HDR brachyterapie.....</i>	<i>47</i>
6.7.2	<i>LDR versus HDR brachyterapie.....</i>	<i>47</i>
6.8	PDR BRACHYTERAPIE.....	48
<b>7</b>	<b>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE.....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>METODY A PACIENTI .....</b>	<b>50</b>
8.1	BRACHYTERAPIE PRSU .....	50
8.1.1	<i>Soubor pacientů .....</i>	<i>50</i>
8.1.2	<i>Chirurgická léčba a brachyterapie .....</i>	<i>51</i>
8.1.3	<i>Zhodnocení kosmetického efektu a statistické parametry.....</i>	<i>54</i>
8.1.4	<i>Poléčebné sledování pacientů .....</i>	<i>56</i>
8.2	BRACHYTERAPIE PENISU .....	57
8.2.1	<i>Soubor pacientů .....</i>	<i>57</i>
8.2.2	<i>Brachyterapie.....</i>	<i>57</i>
8.2.3	<i>Sledování po léčbě.....</i>	<i>60</i>
<b>9</b>	<b>VÝSLEDKY .....</b>	<b>61</b>
9.1	VÝSLEDKY BRACHYTERAPIE PRSU .....	61
9.2	VÝSLEDKY BRACHYTERAPIE PENISU.....	65
<b>10</b>	<b>DISKUSE.....</b>	<b>67</b>
10.1	DISKUSE K BRACHYTERAPII PRSU .....	67
10.2	DISKUSE K BRACHYTERAPII PENISU.....	69
<b>11</b>	<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>74</b>
<b>13</b>	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>81</b>



# 1 Souhrn

**Cíl:** Intersticiální brachyterapie (BT) je terapeutickou metodou s ověřenou historií, své využití našla v léčbě různých nádorových onemocnění. V naší práci jsme se zaměřili na intersticiální brachyterapii časného karcinomu prsu metodou akcelerované parciální iradiace pomocí multikatetrové intersticiální brachyterapie (MIB APBI) vzhledem k vysoké incidenci tohoto onemocnění a na brachyterapii časného karcinomu penisu jakožto poměrně vzácného nádorového onemocnění, kde BT lze užít jako alternativu k chirurgické léčbě.

## **Pacienti a metody:**

- 1) Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem (HDR BT) časného karcinomu prsu metodou MIB APBI se na Klinice onkologie a radioterapie FN a LF Hradec Králové provádí od roku 2012. Brachyterapeutické katetry jsou zaváděny perioperačně v průběhu tumorektomie a exstirpace sentinelové uzliny. APBI se zahajuje 6. den po operaci. Předepsaná dávka je 34 Gy v 10 frakcích aplikovaných 2x denně. Hodnoceno bylo 125 pacientek s minimální dobou sledování 2 roky.
- 2) Terapii pomocí HDR BT podstoupilo v letech 2002–2020 celkem 28 pacientů s časným karcinomem penisu. Předepsaná dávka byla 18 x 3 Gy aplikovaných 2x denně.

## **Výsledky:**

- 1) Ze 125 pacientek indikovaných k MIB APBI tuto léčbu neobdrželo 12 z nich (9.6 %) pro nepříznivé prognostické faktory ve finální histologii. U těchto pacientek byly zavedené katetry použity k podání boostu před zevní radioterapií. S mediánem doby sledování 39 měsíců (3.3–75.3) nevznikla žádná recidiva onemocnění, u pacientek sledovaných déle než 2 roky byl hodnocen kosmetický outcome léčby jako excelentní nebo dobrý u více než 90 % pacientek.
- 2) Z 28 pacientů po BT penisu s mediánem sledování 92 měsíců (3.7–219) se vyskytla recidiva onemocnění v 7 případech. Medián do recidivy byl 39 měsíců (7-98). Šest pacientů podstoupilo parciální amputaci penisu a jsou bez známek recidivy onemocnění. Jeden pacient s lokální recidivou zemřel na duplicitní plicní karcinom. U jednoho pacienta došlo k uzlinovému relapsu úspěšně léčenému lymfadenektomií a radioterapií.

Dvacet pacientů žije se zchovalým penisem, sexuálně aktivně 19 z nich. Čtyři pacienti zemřeli (1 na duplicitní tumor plic, 3 na interní komorbidity).

Dle Kaplan-Maierové analýzy je celkové pětileté přežití 96.4 %, pětileté přežití bez známek relapsu po BT 77.7 % a pětileté přežití bez známek lokální recidivy po BT 81.1 %.

**Závěr:** MIB APBI prsu je vhodná léčebná metoda u vybraných pacientek s časným karcinomem prsu. Perioperativní zavádění vodičů vede ke zkrácení doby celkové léčby a umožňuje přímou vizuální kontrolu při zavádění katetrů. Kontrola onemocnění a kosmetický výsledek jsou velmi dobré. Brachyterapie penisu je metodou, která může vést k zachování penisu u většiny pacientů se zachováním dobré kvality života, v případě recidivy onemocnění můžeme využít salvage chirurgickou léčbu bez ovlivnění celkového přežití takto léčených pacientů.

## 2 Summary

### **Interstitial brachytherapy of the breast and penis**

**Aims:** Interstitial brachytherapy (BT) is a therapeutic method with a proven history used in treatment of various cancers. In our work we focused on accelerated partial breast irradiation with multicatheter interstitial brachytherapy (MIB APBI) of early breast cancer due to the high incidence of this disease and on BT of early penile cancer as an alternative to primary surgical treatment.

#### **Methods and materials:**

- 1) High dose rate brachytherapy (HDR BT) for MIB APBI of early breast cancer has been used at the Department of Oncology and Radiotherapy, University Hospital and Medical Faculty, Hradec Králové since 2012. Brachytherapy catheters are inserted perioperatively in the time of tumorectomy and sentinel node biopsy. APBI starts on day 6 after surgery. The prescribed dose was 34 Gy in 10 fractions applied twice a day. We evaluated 125 patients with minimum follow up of 2 years.
- 2) Twenty-eight patients with early penile cancer underwent HDR brachytherapy between 2002-2020. The prescribed dose was 18x 3 Gy applied twice a day.

#### **Results:**

- 1) One hundred twenty-five patients were indicated for APBI, 12 patients of these did not receive this treatment (9.6 %) due to adverse prognostic factors in the final histology. In these patients the inserted catheters were used as boost before external beam radiotherapy. With a median follow-up of 39 months (3.3–75.3) there was no cancer recurrence. In patients with follow-up longer than 24 months, cosmetic outcome was rated as excellent or good in more than 90 % of patients.
- 2) In patients after penile BT with a median follow up of 92 months (3.7–219), local recurrence occurred in 7 cases, the median to recurrence was 39 months (7-98). Six of them underwent partial amputation of the penis and are disease free. One patient with local recurrence died of new primary lung cancer. One patient suffered nodal recurrence successfully treated by lymphadenectomy and radiotherapy. Twenty

patients live with a preserved penis and 19 of them are still sexually active. Four patients died (1 of duplicate lung cancer, 3 of internal comorbidities. According to Kaplan-Meier analysis 5-year overall survival was 96.4 %, 5-year disease free survival was 77,7 % and 5-year survival without local recurrence was 81.1%.

**Conclusion:** MIB APBI is suitable treatment method in selected patients with early breast cancer. Perioperative insertion of catheters leads to shorter overall time of treatment and allows direct visual control during insertion of catheters. Cancer control and cosmetic outcome were very good. Penile BT is method which can preserve penis in many patients with good quality of life. Local recurrence can be salvaged by surgery without affecting the overall survival of patients.

### 3 Obecný úvod

Brachyterapie je terapeutickou metodou ozařování, jejíž historie sahá až na počátek 20. století. Jedná se o metodu ozařování na krátkou vzdálenost, při které dochází k šetření okolních zdravých tkání díky prudkému dávkovému spádu do okolí ozařovaného pole. Samotná metoda se v průběhu let vyvíjela, prošla si obdobím rozkvětu, po 2. světové válce přežila období pádu a následné renesance po objevení nových radioizotopů. Velký technický pokrok v tomto odvětví vedl také ke zdokonalení jednotlivých brachyterapeutických technik, čehož využíváme dodnes.

Brachyterapie se využívá napříč mnoha orgánovými systémy, její léčebný záměr může být jak kurativní, tak paliativní. Velmi rozvinutá je jako součást komplexní léčby gynekologických malignit, další využití je např. v léčbě karcinomů průdušek, žlučových cest, prostaty, nádorů měkkých tkání, tumoru prsu a dalších. Díky rozvoji automatického afterloadingového systému, který umožnil ochranu před ionizujícím zářením ošetřujícího personálu, se jedná o bezpečnou metodu, která již několik desítek let prokazuje svou efektivitu a účinnost.

Karcinom prsu je v České republice nejčastějším nádorovým onemocněním žen, má stoupající incidenci, ale stacionární až mírně klesající mortalitu. V současné době je většina nádorů prsu diagnostikována při mamografickém screeningovém vyšetření ještě v asymptomatickém stádiu, díky čemuž máme lepší terapeutické možnosti při samotné léčbě. V případě symptomatického onemocnění nejčastěji pacientka přichází k lékaři s tím, že si nahmatala bulku v oblasti prsu či axily, méně často se změnami v oblasti bradavky a kůže prsu, někdy jsou popisovány bolesti v oblasti prsu a další méně časté příznaky.

Standardní léčba časného karcinomu prsu spočívá v provedení chirurgického výkonu odstraňujícího nádorové ložisko s dostatečným resekcčním okrajem, následovaného exstirpací sentinelové lymfatické uzliny. Po zhojení operační rány se provádí zevní radioterapie, která je významnou součástí léčby karcinomu prsu po prs zachovávajícím výkonu i po mastektomii. Neprovedení radioterapie je možné pouze u starších polymorbidních pacientek s hormonálně senzitivním karcinomem do maximální velikosti 2 cm, u kterých je velmi malé riziko rekurence. Dle zvolené ozařovací techniky trvá ozařování přibližně 3-7 týdnů, což může být pro některé pacientky, zvláště ty žijící aktivní život, velmi dlouhá doba léčby. Zevní radioterapie může také u některých pacientek s časným karcinomem prsu vést k jejich přeléčenosti (overtreatment) a vzhledem k tomu, že většina lokálních rekurencí vzniká v blízkosti původního nádoru, může vést ozáření celého prsu ke zbytečně velké radiační zátěži takto léčených pacientek.

Brachyterapie prsu cílí přímo do nádorové kavity a dochází k ozáření jen velmi malé oblasti zdravé tkáně v okolí lůžka tumoru, proto může být tato metoda s výhodou využita u pacientek s časným karcinomem prsu, kdy dochází k šetření okolních zdravých tkání.

Karcinom penisu je v rozvinutých zemích velmi vzácným onemocněním, jeho incidence se pohybuje kolem 1/100.000 obyvatel (méně než 1 % všech malignit u mužů), oproti tomu v některých rozvojových zemích dosahuje až 10 % všech malignit. Asi v 70 % případů je toto onemocnění diagnostikováno v I a II stádiu.

U pacientů diagnostikovaných s časným karcinomem penisu se běžně provádí chirurgická léčba, která ovšem může vést k mutilujícím výsledkům a tím ke zhoršení kvality života pacienta, jeho psychické pohody a sexuálních funkcí. Proto je důležitý výběr co nejvhodnější léčebné metody zvolené pacientovi na míru vzhledem k tomu, že v současnosti máme metody léčby (jako například právě brachyterapii), kdy může dojít k zachování plně funkčního penisu až v ¾ případů. Chirurgickou léčbu si proto můžeme ponechat až do stádia případné lokální rekurence onemocnění jako záchrannou terapii. Tato léčebná sekvence nezhoršuje celkové přežití pacientů.

Teoretická část této práce je zaměřena na časný karcinom prsu a penisu, jejich epidemiologii, rizikové faktory, léčbu a poléčebné sledování. Cílem práce je zhodnocení různých technik ozařování pomocí brachyterapie, které se používají v léčbě nádorů prsu a penisu, zhodnocení lokální kontroly u pacientů podstupujících tuto terapii, podíl pacientů bez známek recidivy onemocnění, celkové přežití pacientů, časná a pozdní komplikace a kosmetický a funkční výsledek.

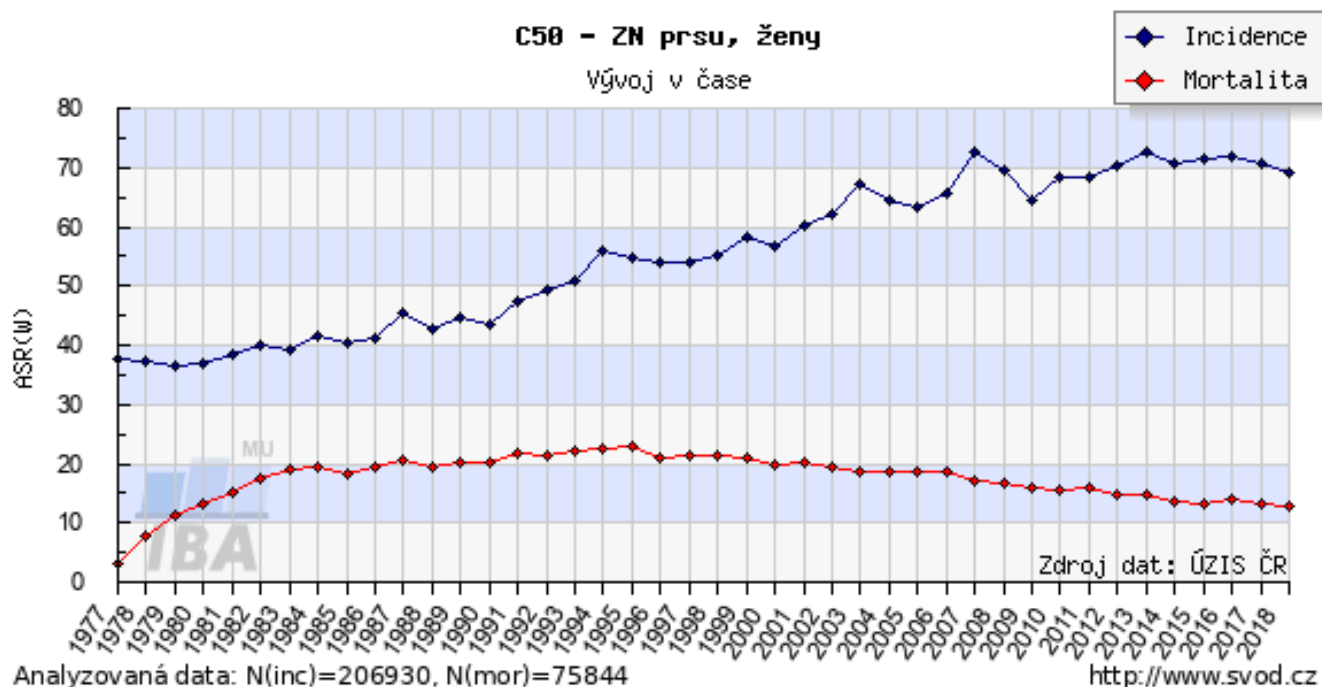
## 4 Karcinom prsu

### 4.1 Epidemiologie

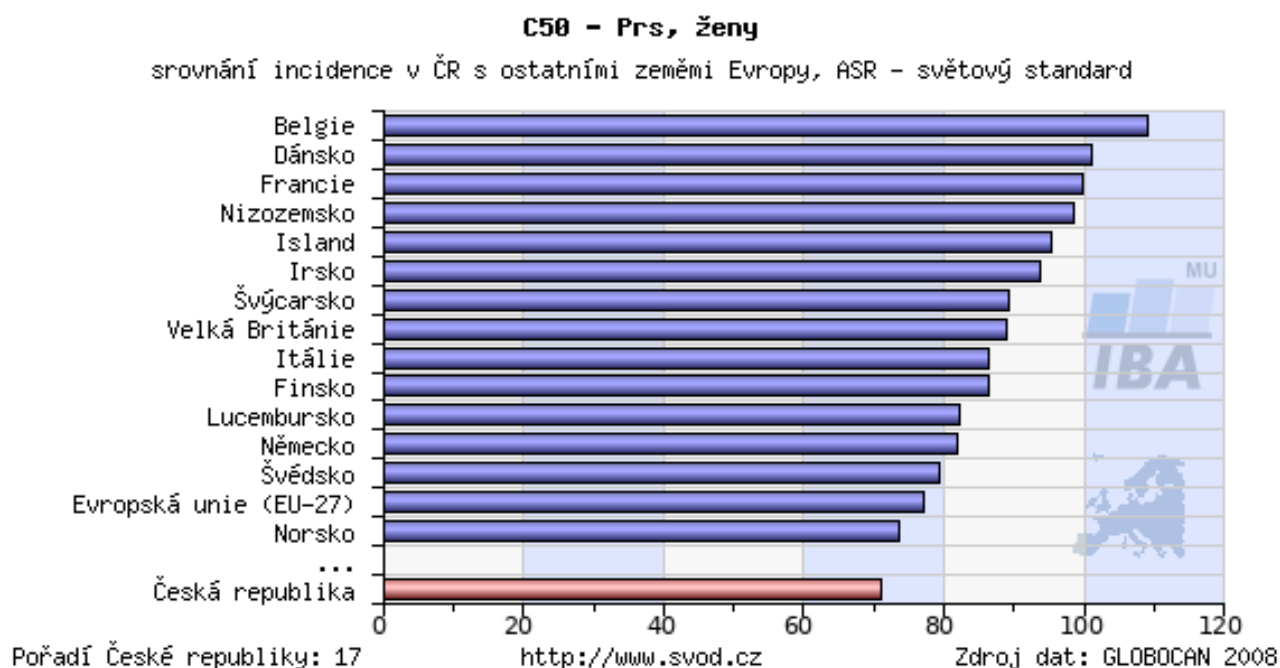
Karcinom prsu (C50) je nejčastějším zhoubným nádorovým onemocněním žen v České republice. Incidence karcinomu prsu ve vyspělých zemích stoupá (obr. 1), za posledních 45let vzrostla přibližně trojnásobně (1). V roce 2017 bylo v České republice hlášeno celkem 7877 nově diagnostikovaných pacientek s karcinomem prsu (146/100.000 žen). Na druhé straně má však mortalita na karcinom prsu klesající tendenci, za rok 2017 bylo hlášeno celkem 1871 pacientek, které zemřely v důsledku tohoto onemocnění. Česká republika zaujímá v incidenci karcinomu prsu 26. místo ve světě a 17. místo v Evropě (obr. 2). Průměrný věk diagnózy karcinomu prsu je 50-70 let (obr. 3).

Vzhledem k intenzivnímu screeningovému programu v České republice dochází v posledních letech k nárůstu pacientek diagnostikovaných v časném stádiu (stádium I a II, celkově se jedná přibližně o 70 % pacientek) a analogicky klesá podíl nemocných s nově diagnostikovanými pokročilými karcinomy prsu (stádium III a IV) (obr. 4) (2).

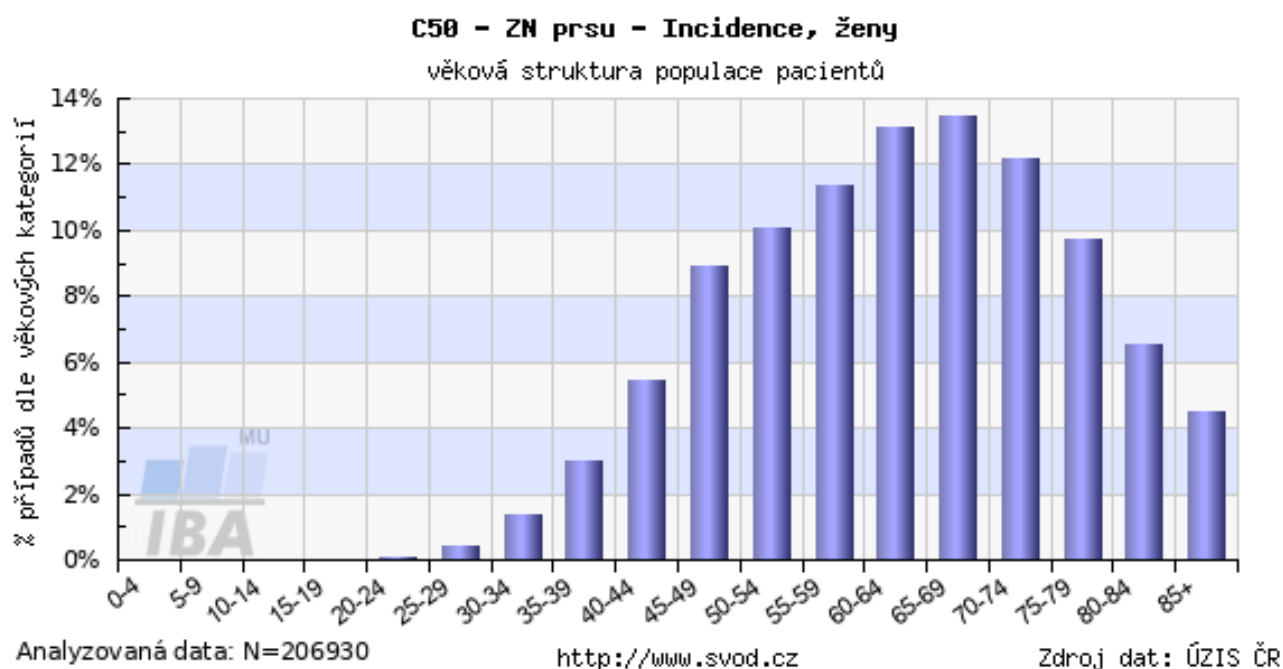
Obrázek č.1: Incidence a mortalita na karcinom prsu v čase



Obrázek č.2: Srovnání incidence v ČR s ostatními zeměmi Evropy

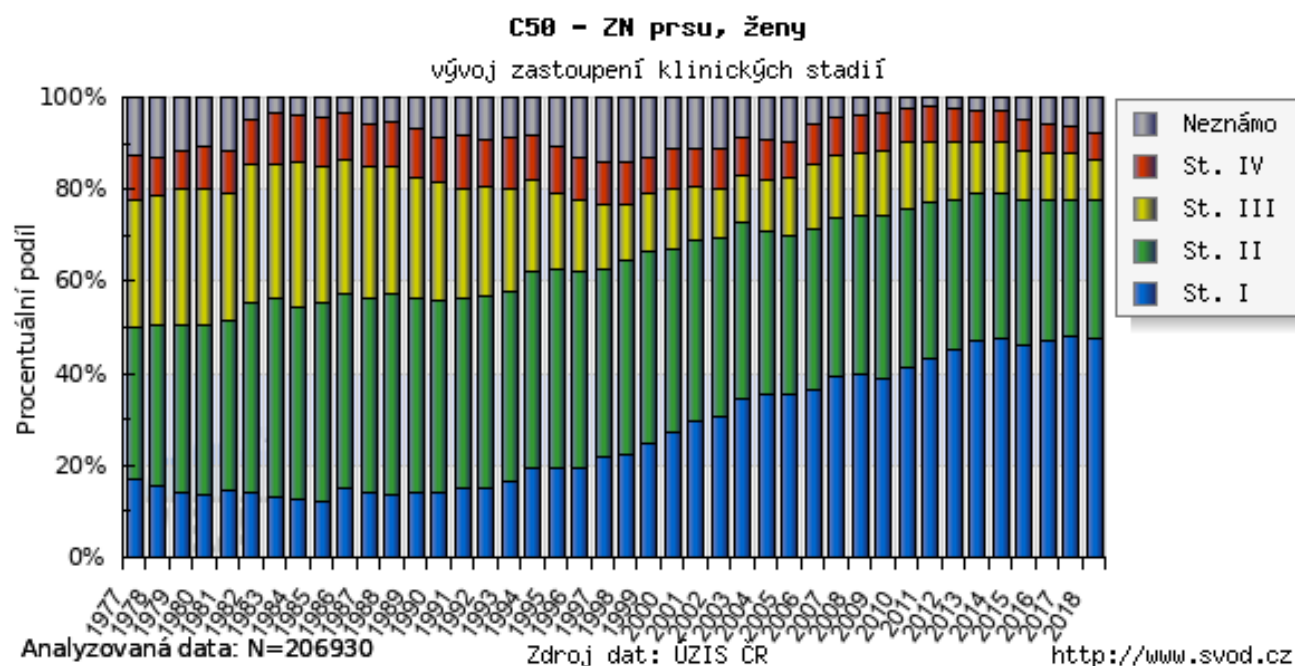


Obrázek č. 3: Věková struktura populace pacientů





Obrázek č.4: Vývoj klinicky zastoupených stádií



## 4.2 Rizikové faktory a prognostické faktory

### 4.2.1 Rizikové faktory

Vzhledem k velké četnosti výskytu karcinomu prsu v celosvětové společnosti je kladen velký důraz na identifikaci rizikových faktorů pro vznik karcinomu prsu. Mezi nejdůležitější faktory ovlivňujícími riziko onemocnění karcinomem prsu patří například počet příbuzných prvního řádu s karcinomem prsu, přítomnost atypické duktální hyperplázie v bioptickém vzorku či hodnota BMI (1). Důležitou roli hrají také ženské pohlavní hormony, zejména estrogény, jejichž delší expozice je také rizikovým faktorem (delší expozici těchto hormonů odpovídá časná menarché a pozdní menopauza, vyšší věk v době prvního porodu, krátká laktace a další). Dietní faktory (vysoký příjem tuků, alkohol), nedostatečný pohyb a kontraceptiva s vysokou dávkou estrogenů jsou dalšími faktory, které mohou negativním způsobem ovlivnit vznik karcinomu prsu (3).

### 4.2.2 Prognostické faktory

Prognostické faktory můžeme rozlišit na faktory, které jsou sdružené s pacientem a na nádorové charakteristiky. Z faktorů sdružených s pacientem se jedná se o věk, výkonnostní stav či komorbiditu. Do nádorových charakteristik můžeme zařadit TNM stádium, nádorový grade, velikost primárního tumoru, počet postižených lymfatických uzlin, dále přítomnost vaskulární

a lymfatické invaze, histologický typ nádoru, exprese onkogenu HER2/neu či molekulárně-genetický profil nádoru (1, 4).

## 4.3 Histopatologie a klasifikace

### 4.3.1 Histopatologie

Tabulka č. 1: Nejčastější primární karcinomy prsu – zestručněná histologická klasifikace podle WHO 5.vydání, 2019

#### I. Karcinomy in situ

<b>1. Lobulární</b>	Klasický lobulární karcinom in situ	8520/2
	Pleiomorfní lobulární karcinom in situ	8519/2
<b>2. Duktální</b>	Duktální karcinom in situ (všechny morfologické varianty)	8500/2
<b>3. Papilární</b>	Intraduktální papilární karcinom	8503/2
	Opouzdřený papilární karcinom	8504/2
	Solidně papilární karcinom in situ	8509/2

#### II. Invazivní karcinomy

<b>1. Nespeciálního typu</b>	Invazivní karcinom nespeciálního typu (NST)	8500/3
<b>2. Speciálního typu</b>	Invazivní lobulární karcinom (všechny morfologické varianty)	8520/3
	Tubulární karcinom	8211/3
	Kribriformní karcinom	8201/3
	Mucinózní karcinom	8480/3
	Invazivní mikropapilární karcinom	8507/3
<b>3. Metaplastické</b>	Vřetenobuněčný karcinom	8032/3
	Low grade adenoskvamózní karcinom	8570/3
	Spinocelulární karcinom	8070/3
	Karcinomy s mezenchymální metaplazií (více typů)	8075/3

<b>4. Papilární</b>	Invazivní papilární karcinom	8503/3
	Opouzdřený papilární karcinom s invazí	8504/3
	Invazivní solidně-papilární karcinom	8509/3
<b>5. S neuroendokrinními rysy</b>	Neuroendokrinní tumor dobře diferencovaný	8240/3
	Neuroendokrinní tumor	8249/3
	Neuroendokrinní karcinom	8246/3
<b>6. Epiteliálně-myoepiteliální</b>	Epiteliálně-myoepiteliální karcinom	8562/3
	Adenoidně cystický karcinom	8200/3
<b>7. Vzácné typy</b>	Sekreční karcinom	8502/3
	Karcinom secernující lipidy	8314/3
	Karcinom bohatý na glykogen	8315/3
	Další	

Karcinom prsu můžeme rozdělit dle molekulárních subtypů na (1):

- **LUMINÁLNÍ A:** ER a/nebo PR pozitivní ( $\geq 20\%$ ), HER-2 negativní, nízké Ki67, grade <3
- **LUMINÁLNÍ B (HER-2 negativní):** ER pozitivní, HER-2 negativní a buď vysoké Ki67, nebo PR <20 %
- **LUMINÁLNÍ B (HER-2 pozitivní):** ER pozitivní, HER-2 pozitivní, jakékoliv Ki67 a jakékoliv PR
- **HER-2 (neluminální):** ER i PR negativní, HER-2 pozitivní
- **TRIPLE NEGATIVNÍ (duktální):** ER i PR negativní, HER-2 negativní

### 4.3.2 TNM klasifikace

Tabulka č. 2: TNM klasifikace (převzato z Onkologie v klinické praxi, 2019)

#### T – primární nádor

<b>TX</b>	Primární nádor nelze hodnotit.
<b>T0</b>	Bez známek primárního nádoru.
<b>Tis (DCIS)</b>	Duktální karcinom in situ.
<b>Tis (LCIS)</b>	Lobulární karcinom in situ.
<b>Tis (Paget)</b>	Pagetova choroba bradavky bez spojení s invazivním karcinomem a/nebo karcinomem in situ (DCIS a/nebo LCIS) v přilehlém prsním parenchymu. Karcinomy prsního parenchymu spojené s Pagetovou chorobou jsou klasifikovány na základě velikosti a vlastností onemocnění prsního parenchymu, ačkoliv přítomnost Pagetovy choroby by měla být zmíněna.
<b>T1</b>	Nádor $\leq 2$ cm v největším rozměru:  <b>T1mi</b> - mikroinvaze $\leq 0,1$ cm v největším rozměru <sup>1)</sup> . <b>T1a</b> - nádor $> 0,1$ cm, ale $\leq 0,5$ cm v největším rozměru. <b>T1b</b> - nádor $> 0,5$ cm, ale $\leq 1$ cm v největším rozměru. <b>T1c</b> - nádor $> 1$ cm, ale $\leq 2$ cm v největším rozměru.
<b>T2</b>	Nádor $> 2$ cm, ale $\leq 5$ cm v největším rozměru.
<b>T3</b>	Nádor $> 5$ cm v největším rozměru.
<b>T4</b>	Nádor jakékoli velikosti s přímým šířením do stěny hrudní nebo kůže (ulcerace nebo kožní uzly):  <b>T4a</b> – šíření na stěnu hrudní (nezahrnuje invazi do m. pectoralis) <sup>2)</sup> . <b>T4b</b> – stejnostranné ulcerace, satelitní kožní uzly nebo edém kůže. <b>T4c</b> – současně obě kritéria 4a a 4b. <b>T4d</b> – zánětlivý (inflamatorní) karcinom <sup>3)</sup> .

Pozn.: Je-li kožní biopsie negativní a nelze-li zjistit žádný lokalizovaný měřitelný primární nádor, odpovídá pak tomuto klinicky zánětlivému (inflamatornímu) karcinomu (T4d) patologická klasifikace pTX. Vtažení kůže nebo bradavky nebo jiné kožní změny – kromě změn uvedených u T4b a T4d – se mohou objevit i u T1, T2 či T3, aniž by ovlivnily klasifikaci.

- 1) Mikroinvaze představuje šíření nádorových buněk přes bazální membránu do okolních tkání s ložiskem ne větším než 0,1cm v největším rozměru. Je-li více ložisek mikroinvaze, klasifikuje se pouze největší ložisko mikroinvaze (součet jednotlivých ložisek se neužívá). Přítomnost více ložisek by se měla zaznamenat stejně jako u nádorů s větší invazí.
- 2) Hrudní stěna zahrnuje žebra, interkostální svaly a musculus serratus anterior, ne však musculus pectoralis. Šíření pouze do dermis se jako T4 nehodnotí
- 3) Inflamatorní karcinom prsu je charakterizován difúzní výraznou indurací kůže s erysipeloidním okrajem, obvykle bez nádorové masy pod kůží.

#### **N – regionální mízní uzliny – klinické hodnocení**

<b>NX</b>	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné).
<b>N0</b>	Regionální mízní uzliny bez metastáz.
<b>N1</b>	Metastázy v pohyblivé stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) v etáži I nebo II.
<b>N2</b>	Metastázy ve fixované stejnostranné axilární mízní uzlině (uzlinách) nebo klinicky zřejmá <sup>4)</sup> stejnostranná vnitřní mamární uzlina (uzliny) bez přítomnosti klinicky zjevných metastáz v axilárních mízních uzlinách:  <b>N2a</b> – v axilárních uzlinách (uzlině), fixovaných mezi sebou navzájem nebo k jiným strukturám.  <b>N2b</b> – pouze v klinicky zřejmých vnitřních mamárních mízních uzlinách (uzlině), bez přítomnosti klinicky zjevných metastáz v axilárních mízních uzlinách.
<b>N3</b>	Metastázy ve stejnostranných infraklavikulárních mízních uzlinách (uzlině), s postižením nebo bez postižení axilárních mízních uzlin I a II etáže, nebo metastázy klinicky zřejmé <sup>4)</sup> ve stejnostranné vnitřní mamární mízní uzlině (uzlinách) s přítomností klinicky evidentních metastáz v I. a II. etáži axilárních mízních uzlin, nebo metastázy ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách), s postižením nebo bez postižení axilárních nebo vnitřních mamárních uzlin:  <b>N3a</b> – ve stejnostranné infraklavikulární mízní uzlině (uzlinách). <b>N3b</b> – ve stejnostranných vnitřních mamárních a axilárních mízních uzlinách. <b>N3c</b> – ve stejnostranné supraklavikulární mízní uzlině (uzlinách).

Pozn.: <sup>4)</sup> Klinicky zřejmé = zjištěné klinickým vyšetřením nebo zobrazovacími vyšetřovacími metodami (vyjma lymfoscintigrafie).

**M – vzdálené metastázy**

<b>MX</b>	Vzdálené metastázy nelze hodnotit.
<b>M0</b>	Nejsou vzdálené metastázy.
<b>M1</b>	Vzdálené metastázy.

**N – regionální mízní uzliny – patologické hodnocení**

<b>pNX</b>	Regionální mízní uzliny nelze hodnotit (např. dříve odstraněné).
<b>pN0</b>	Regionální mízní uzliny bez metastáz.
<b>pN1</b>	<p>Mikrometastázy nebo metastázy v 1-3 stejnostranných axilárních uzlinách, a/nebo ve vnitřních mamárních mízních uzlinách s metastázami detekovanými z biopsie sentinelové mízní uzliny, avšak klinicky neprokazatelné:</p> <p><b>pN1mi</b> - mikrometastázy (&gt; 0,2 mm a/nebo &gt; 200 buněk, ale žádné ložisko ne &gt; 2mm,  <b>pN1a</b> - metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách (alespoň 1 ložisko o rozsahu &gt; 2mm,  <b>pN1b</b> - metastázy ve vnitřních mamárních uzlinách,  <b>pN1c</b> - metastázy v 1-3 axilárních mízních uzlinách a vnitřních mamárních uzlinách.</p>
<b>pN2</b>	<p>Metastázy ve 4-9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách nebo v klinicky detekovaných stejnostranných vnitřních mamárních uzlinách (uzlině) bez metastáz v axilárních mízních uzlinách:</p> <p><b>pN2a</b> - metastázy ve 4-9 stejnostranných axilárních mízních uzlinách, alespoň jedno ložisko o rozsahu &gt; 2mm,  <b>pN2b</b> - metastázy v klinicky zřejmých vnitřních mamárních uzlinách (uzlině), při nepřítomnosti metastáz v axilárních mízních uzlinách.</p>
<b>pN3</b>	<p>Metastázy dle níže uvedeného popisu:</p> <p><b>pN3a</b> - metastázy ve &gt; 10 axilárních mízních uzlinách (alespoň jedno ložisko o rozsahu &gt; 2mm), nebo metastázy v infraklavikulárních mízních uzlinách,  <b>pN3b</b> - metastázy v klinicky zjevných vnitřních mamárních uzlinách (uzlině) s přítomností jedné či více pozitivních axilárních mízních uzlin, nebo metastázy ve &gt; 3 axilárních mízních uzlinách a s mikro- či makrometastázami ve vnitřních mamárních uzlinách zjištěných biopsií SLN, ale klinicky neprokazatelných,  <b>pN3c</b> - metastázy ve stejnostranné supraklavikulární uzlině (uzlinách).</p>

Tabulka č.3: Rozdělení karcinomu prsu dle stádií (Onkologie v klinické praxi, 2019)

<b>Rozdělení podle stádií</b>	
<b>0</b>	Tis N0 M0
<b>IA</b>	T1 <sup>5)</sup> N0 M0
<b>IB</b>	T0 N1mi M0 T1 N1mi M0
<b>IIA</b>	T0 N1 M0 T1 <sup>5)</sup> N1 M0 T2 N0 M0
<b>IIB</b>	T2 N1 M0 T3 N0 M0
<b>IIIA</b>	T0 N2 M0 T1 <sup>5)</sup> N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0
<b>IIIB</b>	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
<b>IIIC</b>	jakékoliv T N3 M0
<b>IV</b>	jakékoliv T jakékoliv N M1

Pozn.: <sup>5)</sup> T1 včetně T1mic.

#### 4.4 Klinické příznaky

V případě vstupně symptomatického onemocnění přichází nejčastěji pacientka k lékaři s hmatnou bulkou na prsu (5), která se v době diagnózy vyskytuje přibližně u 4/5 pacientek (83 %), mezi další časté symptomy se řadí abnormality bradavky (7 %), bolestivost v oblasti prsu (6 %) a abnormality kůže prsu (2 %) (6). Mezi méně častými příznaky můžeme jmenovat bulku v oblasti axily, ulceraci v oblasti prsu, bolest zad, abnormality kontury prsu, asymetrii prsů,

infekce či zánět prsu, otok prsu či vyrážku na prsu (7, 8). V současné době je však převážná většina pacientek diagnostikována během mamárního screeningu v asymptomatickém stádiu nemoci.

Metastatické onemocnění se může projevovat specifickou symptomatologií nejčastěji postižených orgánů, zejména plic, jater a skeletu – bolesti v kostech, nechutenství, teploty, dušnost (1). Specifickým projevem mohou být paraneoplastické kožní příznaky (dermatomyozitida, acanthosis nigricans) (3).

#### **4.5 Klinické vyšetření**

Základem vyšetření je pečlivá osobní, rodinná a gynekologická anamnéza, které nás mohou navést na zvýšené riziko genetické zátěže u dané pacientky, eventuálně její rodiny. Při pohledu je důležité sledovat symetrii prsu, pravidelnost bradavky, kůže prsu a pravidelné souhyby s dýcháním. Pohmat se soustředí na všechny kvadranty prsu, všímáme si velikosti rezistence, ohraničení a pohyblivosti vůči okolí. Nejčastější bývá výskyt karcinomu v horním zevním kvadrantu (HZK), přibližně v 50 % případů, dále v okolí bradavky (asi 20 %) a horním vnitřním kvadrantu (HVK, asi 15 %), v dolních kvadrantech je výskyt vzácný. Součástí vyšetření je také palpace lymfatických uzlin v axile a nadklíčku.

#### **4.6 Diagnostický postup**

K vyšetření lokoregionálního rozsahu nemoci jsou zásadní zobrazovací vyšetření (mamografie, ultrazvuk prsů a spádových lymfatických uzlin, v případě hereditárních forem karcinomu prsu či nejasném mamografickém nálezu je další možností také magnetická rezonance prsů), a bioptická verifikace nádorového procesu. K posouzení hematogenní diseminace používáme standardně rentgen plic, UZ břicha, eventuálně CT hrudníku a břicha, u pacientek s vyšším rizikem diseminace scintigrafii skeletu, eventuálně CT mozku u pacientek s centrální symptomatologií.

Obligátní je v současnosti vyšetření histologického typu nádoru, stupně diferenciacie nádorových buněk (grading), přítomnosti estrogenních a progesteronových receptorů, proliferačních markerů, dále exprese HER2/neu, lymfatické a vaskulární invaze. V případě splnění indikačních kritérií je dále možné genetické testování, které může být zásadní



k individualizaci léčby a indikaci pravidelného sledování rodinných příslušníků s prokázanou genetickou zátěží.

#### **4.6.1 Hereditární aspekty karcinomu prsu**

Hereditární karcinom prsu je verifikován cca u 5-10 % karcinomů prsu, nejčastější příčinou je zárodečná mutace v BRCA1 a BRCA2 genech, v přibližně 90 % se jedná o patogenní variantu detekovanou v oblasti BRCA1. Tyto mutace jsou spojené se zvýšeným rizikem karcinomu vejcovodu a vaječnicků, maligního melanomu, nádorů tračníku a rekta, nádoru pankreatu, u mužů také karcinomu prostaty a dalšími (9 - 11). Vyšetření na přítomnost těchto mutací se provádí na základě rodinné a osobní anamnézy. Tumory prsu asociované s BRCA1 mutacemi jsou triple negativní karcinomy až v 70 % (9). Pacientky a jejich rodiny zatížené těmito mutacemi by měly být pečlivě sledovány v rámci sekundární prevence, mezi stěžejní patří pravidelné mamografické vyšetření a preventivní operace (zejména mastektomie a adnexektomie). U mužů, kteří jsou nositeli některé z těchto mutací, by měl být pravidelně prováděn screening na karcinom prostaty od 45let věku. Vzhledem ke zvýšenému riziku vzniku kolorektálního a pankreatického karcinomu jsou také doporučena další běžná a dostupná pravidelná screeningová vyšetření (10).

K méně častým hereditárním onemocněním patří autosomálně dědičné onemocnění Li - Fraumeni syndrom (mutace supresorového genu p53), který je spojen s různými typy malignit – nádory mozku, leukemiemi, lymfomy, sarkomy měkkých tkání, karcinomem prsu) (12-13). Dále se může hereditární nádor prsu vyskytovat u Lynchova syndromu (mutace reparačních genů) či u Peutz-Jeghersova syndromu (mutace genu STK11) (3, 14).

### **4.7 Léčba nádorů prsu**

Základem správně zvolené léčby karcinomu prsu je odpovídající erudice multidisciplinárního týmu, který rozhoduje o léčebném postupu. V tomto týmu mají důležité slovo patolog, chirurg, klinický onkolog a radioterapeut.

#### **4.7.1. Chirurgická terapie**

V naprosté většině případů je u pacientek s časným stádiem karcinomu prsu indikován chirurgický výkon (výjimkou mohou být pacientky s komorbiditami, věk nad 75let, vysoce hormonálně dependentní nádor či samotná preference pacientky). Chirurgická léčba karcinomu

prsu byla prováděna již v 19. století, původně se však jednalo o velmi radikální výkon, zasahující až do svaloviny hrudní stěny, jehož součástí byla i exenterace axily, což byl pro pacientky mutilující zákrok, který byl provázen četnými nežádoucími účinky (3, 15). V současné době je snaha o parciální výkony zachovávající prs s co nejmenším zásahem do okolních struktur.

Operační výkon můžeme rozdělit na dvě části, a to výkon na prsu a výkon v axile. Výkon na prsu má v současné době za cíl odstranění nádoru s minimalizujícím rizikem rekurence, zákrok v oblasti axily je zacílený zejména na staging a prognózu onemocnění.

V současnosti je snaha o parciální prs zachovávající výkon, pokud není kontraindikován. Mezi absolutní kontraindikace parciálního výkonu řadíme histologicky nepříznivý bioptický nález – například inflamatorní karcinom, multicentrický karcinom, či nepříznivý nález na zobrazovacích vyšetřeních – difúzní mikrokalcifikace se suspekci z malignity, či nemožnost provést výkon s negativními okraji resekátu, popř. nepřijatelný kosmetický efekt. Také nemožnost následné pooperační radioterapie je indikací k provedení mastektomie, kdy adjuvantní radioterapie nemusí být provedena z různých důvodů, ať už pro odmítnutí nemocné, předchozí radioterapii v anamnéze, přítomnost systémových revmatologických onemocnění (systémová sklerodermie, lupus erythematoses) či homozygotní mutace v genu ATM. Mezi relativními kontraindikacemi parciální mastektomie můžeme jmenovat např. přítomnost intraduktální komponenty v nádoru, extenzivní lymfatickou či vaskulární invazi, velikost nádoru (>4 cm), subareolární uložení nádoru. Totální mastektomie je indikována při lokálně pokročilém nádoru, kdy předpokládáme, že odstranění celého nádoru by bylo parciálním výkonem nemožné, či v případě očekávání velmi špatného kosmetického efektu po parciálního výkonu, v některých případech pacientka sama preferuje odstranění celého prsu (1, 15).

Velmi důležitou součástí stagingu je biopsie sentinelové lymfatické uzliny (SLU). Pokud tato uzlina není postižena, je pravděpodobnost postižení axilárních uzlin kolem 1 %, proto se v takových případech exenterace axily neprovádí. Pokud je verifikována makrometastáza v SLU (> 2 mm) či multifokální mikrometastázy, je indikována exenterace axily, což je výkon s častými nežádoucími účinky (zejména lymfedém horní končetiny po zákroku v axile) (1).

Chirurgická léčba může být použita také v rámci paliativní léčby u lokálně pokročilého onemocnění, kdy chirurg může provést tzv. sanační mastektomii nebo metastázektomii. Často se jedná o rozpadlé, krvácející či zápachající tumory, které mohou být sekundárně infikované. Pacientkám se často po tomto výkonu zlepšuje kvalita života (12).

#### 4.7.2 Hormonální terapie

U premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními hormony (ER> 1 %) je indikována hormonální terapie.

U premenopauzálních pacientek s hormonálně pozitivním karcinomem prsu je standardní indikací adjuvantní hormonální terapie, základem léčby je u těchto pacientek tamoxifen (syntetický nesteroidní antagonist estrogenu), který je účinný nezávisle na menopauzálním stavu pacientek. Druhou možností je využití inhibitoru aromatáz spolu s ovariální ablací/supresí. Hormonální terapie je zpravidla indikována na 5 až 10 let v závislosti na klinickém riziku recidivy onemocnění.

U postmenopauzálních pacientek je v adjuvantní hormonální terapii možné užít jak tamoxifen, tak i inhibitor aromatázy. V souvislosti s léčbou tamoxifenem byl pozorován zvýšený výskyt endometriálních změn (hyperplazie, polypy, karcinom), proto jsou pacientkám doporučovány častější gynekologické kontroly. S terapií tamoxifenem je spojeno také 2 - 3x zvýšené riziko žilního tromboembolismu, proto je před nasazením tohoto léku vhodný dotaz na osobní a rodinnou anamnézu stran výskytu tromboembolických komplikací (17- 19).

#### 4.7.3 Chemoterapie

Při podávání chemoterapie v rámci karcinomu prsu máme několik terapeutických možností. Je možné chemoterapii podávat buď v rámci adjuvantní léčby po předchozí operaci, kdy se snažíme léčit předpokládané mikroskopické reziduum choroby. Volí se různé kombinace chemoterapie, kdy k nejúčinnějším patří antracykliny (epirubicin, doxorubicin) a taxany (docetaxel, paklitaxel).

Antracykliny jsou v léčbě karcinomu prsu využívány již déle než 40let, jejich nejvýznamnějším nežádoucím účinek je kardiotoxicita, jejíž riziko vzniku se zvyšuje s kumulativní dávkou, významné riziko je zejména pozdní kardiotoxicity (chronické městnavé srdeční selhání, kardiomyopatie, arytmie, poruchy převodního systému). Další nevýhodou je poměrně vysoká GIT toxicita (nauzea, zvracení), které lze však do jisté míry ovlivnit účinnějšími antiemetiky (například setrony), bylo také prokázáno větší riziko vzniku sekundárních malignit u pacientů léčených touto chemoterapií (zejména leukémie, MDS, myelofibróza) (14).

Taxany jsou cytostatika způsobující depolymerizaci mikrotubulů, blokují také přechod G2-M buněčného cyklu. Mezi nejčastější nežádoucí účinky taxanů patří myelotoxicita, GIT toxicita (nauzea, zvracení, průjem), neurotoxicita, bolesti svalů a kloubů, alopecie a

hypersenzitivní reakce. Paklitaxel v kombinaci s doxorubicinem může zvyšovat kardiotoxicitu, pravděpodobně na základě farmakokinetických interakcí.

Další léčebnou možností je neoadjuvantní chemoterapie, kterou indikuje mezioborový tým na základě lokální pokročilosti onemocnění. Cílem této terapie je zlepšení operability zmenšením nádorového procesu.

V případě pokročilého onemocnění se využívá také paliativní chemoterapie, která se dle stavu pacientek podává buď v kombinaci či jako monoterapie (zejména u starších, polymorbidních či předléčených pacientek). Na výběr máme z velkého množství terapeutických režimů, nejvhodnější léčba se volí s ohledem na celkový stav pacientky a další přidružené choroby. Cílem paliativní chemoterapie u generalizovaného onemocnění je především zachování dobré kvality života.

Mezi běžně užívaná cytostatika, která se využívají v jednotlivých indikacích léčby chemoterapií řadíme kromě antracyklinů a taxanů dále cyklofosamid, 5-fluorouracil, metotrexát, vinorelbin, platinové deriváty či kapecitabin (1, 15, 21).

#### **4.7.4 Biologická léčba**

U pacientek s expresí proteinu HER2/neu nebo jeho amplifikací je prospěch z biologické léčby. Jedná se o cílenou terapii, která se liší od chemoterapie zejména mechanismem účinku a toxickým profilem (3). První schválenou cílenou monoklonální protilátkou pro léčbu solidních tumorů byl trastuzumab, což je protilátka proti HER-2 receptoru. V současnosti se tato protilátka využívá v léčbě HER2 pozitivních nádorů prsu, v minulosti se jednalo o špatný prognostický faktor, jelikož bylo toto onemocnění častěji spojeno s vyšším histologickým gradem a nepřítomností hormonálních receptorů. Tato léčba se využívá v adjuvantní i paliativní terapii, musí být však diagnostikována vysoká exprese HER-2 receptoru (IHC3+ nebo potvrzení amplifikace pomocí FISH/SISH/CISH v referenční laboratoři) (1, 3, 22). Jeho kombinace s chemoterapií v první linii se již stala standardem léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem aplikace trastuzumabu je kardiotoxicita, která se objevuje zejména při kombinaci s antracykliny (16). U některých pacientek dochází ke vzniku přirozené nebo získané rezistence na léčbu trastuzumabem, která může být různé etiologie. Ve studiích byl dokázán také synergický účinek při kombinaci s lapatinibem (17).

Lapatinib je reverzibilní inhibitor receptoru HER2 a tyrozinových kináz, užití je jak v monoterapii, tak v kombinaci s chemoterapií nebo endokrinní terapií, podává se při progresi po předcházející terapii antracykliny, taxany a trastuzumabem (18). Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří průjem a vyrážka, v některých případech se objevuje i hepatobiliární toxicita.

Pertuzumab je další humanizovaná monoklonální protilátka proti HER2, která se váže na jiných místech než trastuzumab, jejichž mechanismus účinku se díky tomu vzájemně doplňuje. Nejčastějším nežádoucím účinkem je průjem, nevolnost a vyrážka (26, 27).

Inhibitory PARP (poly(ADP-ribose) polymerázy) jsou nukleární enzymy důležité při proliferaci buněk a opravě DNA. Jejich zástupci (např. olaparib, iniparib) se využívají zejména u pacientek s mutací genu BRCA1 a 2, u kterých je primárně snížena reparace poškozené DNA (20).

Bevacizumab je humanizovanou monoklonální protilátkou, která je zacílená na VEGF (vascular endothelial growth factor), jeho mechanismus účinku je v blokování novotvorby cév nádoru inhibicí signální dráhy VEGF – VEGFR. V současnosti se užívá v 1. linii léčby HER2 negativních pacientů s metastatickým karcinomem prsu v kombinaci s paklitaxelem. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří arteriální a žilní tromboembolismus, proteinurie, perforace a krvácení v GIT (29, 30).

Atezolizumab je modifikovaná humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 proti ligandu 1 programované buněčné smrti (PD-L1), využívá se v kombinaci s nab-paklitaxelem u pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu, kdy exprese PD-L1 je  $\geq 1$  %, dle současných indikačních kritérií musí být pacienti bez předchozí chemoterapie pro metastazující onemocnění (22).

Některé léčebné režimy t.č. bohužel nemají v České republice úhradu.

#### **4.7.5 Zevní radioterapie**

Radioterapie je velmi významnou součástí léčby karcinomu prsu u pacientek po prs zachovném výkonu i po mastektomii. Neprovedení radioterapie je možné odůvodnit u některých starších pacientek ( $> 70$  let) s dobře diferencovaným malým (do 2 cm) hormonálně dependentním nádorem při dostatečném resekčním okraji.

##### *2.6.5.1 Indikace k provedení radioterapie a ozařované oblasti*

Po parciálním výkonu radioterapie jednoznačně snižuje riziko lokální rekurence. U pacientek s vyšším rizikem lokální recidivy (lymfatická a vaskulární invaze, těsné okraje, uzlinové postižení) se ozáří celý prs a následně se využívá technika zvýšení dávky na lůžko nádoru pomocí tzv. boostu (1). Jedná se o metodu šetřící okolní struktury s aplikací větší dávky záření zejména na lůžko tumoru, kde je největší riziko rekurence onemocnění.

Při invazivním karcinomu prsu po prs zachovávajícím výkonu a přítomnosti pozitivních lymfatických uzlin (pN1-3) se provádí ozáření celého prsu, axily, nadklíčku a boost na lůžko tumoru.

Po provedení mastektomie se u invazivního karcinomu bez pozitivních lymfatických uzlin (pN0, pN1mi) adjuvantní radioterapie neprovádí v případě dostatečného resekčního okraje a adekvátního chirurgického stagingu axily. Pokud byl však verifikován nádor pT3-4 bez postižení lymfatických uzlin (pN0), provádí se radioterapie hrudní stěny, při přítomnosti pozitivních resekčních okrajů doplňujeme také boost na jizvu. V případě inadekvátního chirurgického stagingu axily je doporučena radioterapie hrudní stěny a axily, případně i nadklíčku.

U invazivního karcinomu po mastektomii s pozitivními lymfatickými uzlinami (pN1-3) se standardně provádí radioterapie hrudní stěny, axily a nadklíčku, v případě inadekvátních nebo pozitivních okrajů doplňujeme boost na jizvu.

Pokud radioterapii a chirurgickou léčbu předchází neoadjuvantní chemoterapie, provádí se po prs zachovávajícím výkonu a chirurgickém stagingu axily ozáření celého prsu, axily a nadklíčku a boost na lůžko tumoru. Lymfatika nemusíme ozařovat v případě nepostižených lymfatických uzlin před zahájením neoadjuvantní chemoterapie. Pokud se histologicky prokážou inadekvátní či pozitivní resekční okraje, doplňujeme také boost na jizvu.

Pokud není mezioborovým týmem po neoadjuvantní chemoterapii indikována chirurgická resekce, pak se provádí radikální radioterapie na oblast celého prsu, axily, nadklíčku a boost na tumor (1, 32, 33).

#### *2.6.5.1 Technika radioterapie*

Běžně užívaným zdrojem zevního radiačního záření je lineární urychlovač. Během ozařování na lineárním urychlovači je důležitá dobře verifikovatelná poloha pacientky, kterou instruujeme k položení se na ozařovací stůl do tzv. supinační polohy, horní končetiny za hlavou. V současné době je standardem zevní radioterapie zejména u pacientek s levostranným karcinomem prsu využívání tzv. radioterapie v hlubokém nádechu (Deep Inspiration Breath Hold – DIBH). Podmínkou k využití této metody je dobrá spolupráce pacientky, která musí být schopná zadržet dech v hlubokém nádechu po dobu minimálně 20 sekund, zpravidla pacientky podstupují přibližně týdenní domácí nácvik tohoto dýchání v domácím prostředí, teprve následně je provedeno plánovací CT již v hlubokém nádechu pacientky pro opakovatelnou reprodukovatelnost polohy během samotného ozařování. DIBH má za cíl snížení pozdní

kardiální morbiditidy způsobné radioterapií díky snížení dávky záření na srdce a koronární cévy u pacientek s levostranným karcinomem prsu.

#### *2.6.5.2 Frakcionace a dávka záření*

U pacientek po parciální mastektomii se aplikuje 50 Gy ve 25 frakcích při 2 Gy na frakci, eventuálně 42,72 Gy v 16 frakcích, kdy na frakci je 2,67 Gy. Pokud se aplikuje zevní boost na lůžko, běžně se aplikuje 10–18 Gy na 5-9 frakcí (v závislosti na přítomnosti rizikových faktorů). U pacientek po mastektomii se ozařuje hrudní stěna dávkou 50 Gy ve 25 frakcích při 2 Gy na frakci, jako boost na jizvu se aplikuje 16 Gy v 8 frakcích, v případě pozitivního resekčního okraje pak 18 Gy v 9 frakcích. Při radioterapii lymfatických uzlin se aplikuje dávka 50 Gy ve 25 frakcích při 2 Gy na frakci (32- 34).

#### **4.7.6 Brachyterapie**

Při konvenční zevní radioterapii celého prsu (whole breast irradiation, WBI) v některých případech může dojít k přeléčenosti pacientek vzhledem k tomu, že většina lokálních recidiv (až 85 %) se objevuje v blízkosti primárního lůžka tumoru (24). Další nevýhodou WBI je délka léčby, která v závislosti na zvolené frakcionaci je 3-7 týdnů. Alternativou u pacientek s nízkým rizikem recidivy je ozáření samotného lůžka tumoru s bezpečnostním lemem po provedené tumorektomii, což umožňuje zkrácení celkové doby radioterapie (accelerated partial breast irradiation, APBI). K APBI lze užít různé techniky zevní radioterapie (3D, IMRT, Intrabeam, intraoperativní radioterapie elektronovým svazem), balónková brachyterapie (MammoSite), nebo multikateterová intersticiální brachyterapie (MIB) (25). Velké studie prokázaly noninferioritu APBI v porovnání s WBI, přičemž nejdelší a největší zkušenosti jsou s MIB v kombinaci s brachyterapií s vysokým dávkovým příkonem (MIB HDR BT).

MIB HDR BT navazuje na tumorektomii a exstipaci sentinelové uzliny. Následně se zavádějí duté ocelové jehly nebo plastické trubičky do oblasti lůžka tumoru s bezpečnostním okrajem, do kterých zajíždí miniaturní zdroj záření s vysokou aktivitou, zastavuje se v předem stanovených pozicích a umožňuje vysoce konformní ozáření cílového objemu. Díky prudkému dávkovému gradientu dochází k šetření okolních zdravých tkání. Běžná dávka je 34 Gy v 10 frakcích (eventuálně 32 Gy v 8 frakcích) aplikovaných 2x denně s minimálním rozstupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi. Po dokončení brachyterapie se odstraní jehly nebo trubičky, pacientka poté v pravidelných intervalech dochází na kontroly do ambulance radiačního onkologa.

Brachyterapie se dá také využít jako boost k WBI, který se aplikuje do lůžka tumoru jako nejvíce rizikové oblasti stran rizika rekurencí. Indikací jsou těsné nebo mikroskopicky pozitivní okraje tumorektomie nebo hluboce uložené nádory, u nichž by konvenční elektronový boost vedl k velké dávce na kůži a zhoršení kosmetického efektu, zejména v důsledku teleangiektázií. Dle několika randomizovaných studií je prokázán benefit lokálního boostu díky snížení 5leté lokální rekurence (26).

#### **4.8 Prevence a screening**

V září 2002 byl v České republice zahájen celonárodní a organizovaný program prevence karcinomu prsu, od roku 2014 bylo zahájeno adresné pozvání pacientů k preventivním vyšetřením, jejichž součástí je i screening karcinomu prsu. Mamografický screening vychází z předpokladu snadnější léčitelnosti při časném zachytu onemocnění a je určen všem ženám od 45let věku, přičemž horní věková hranice byla v roce 2010 zrušena. Ženy mají nárok na mamografické vyšetření, které je hrazené z veřejného zdravotního pojištění 1x za 2 roky.

Kromě mamografie je další možností využití preventivního ultrazvukového vyšetření, které je v mnohých případech doplňujícím vyšetřením k mamografii. V indikovaných případech je pacientkám prováděna magnetická rezonance prsů (např. nositelkám BRCA mutace, či při nejasném nálezů na mamografii). Všem ženám je doporučeno pravidelné samovyšetření prsů, které by mělo být prováděno nejlépe každý měsíc v časném pomenstruačním období.

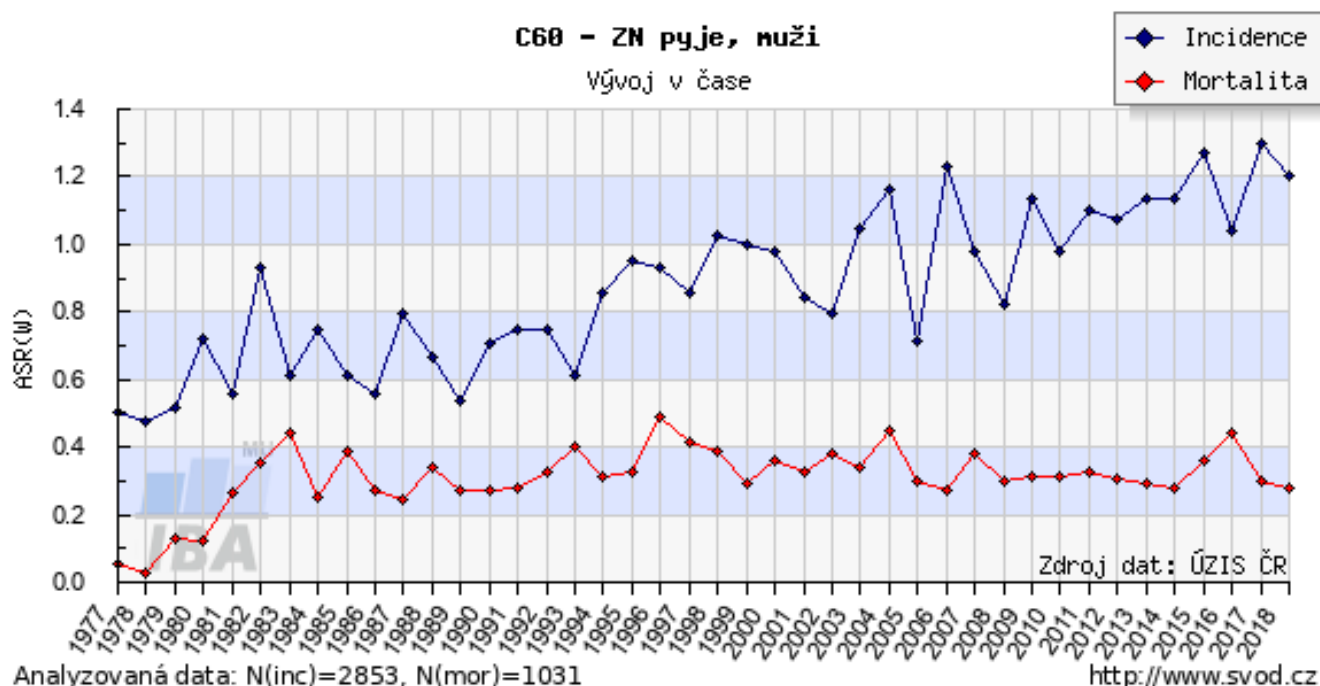


## 5 Karcinom penisu

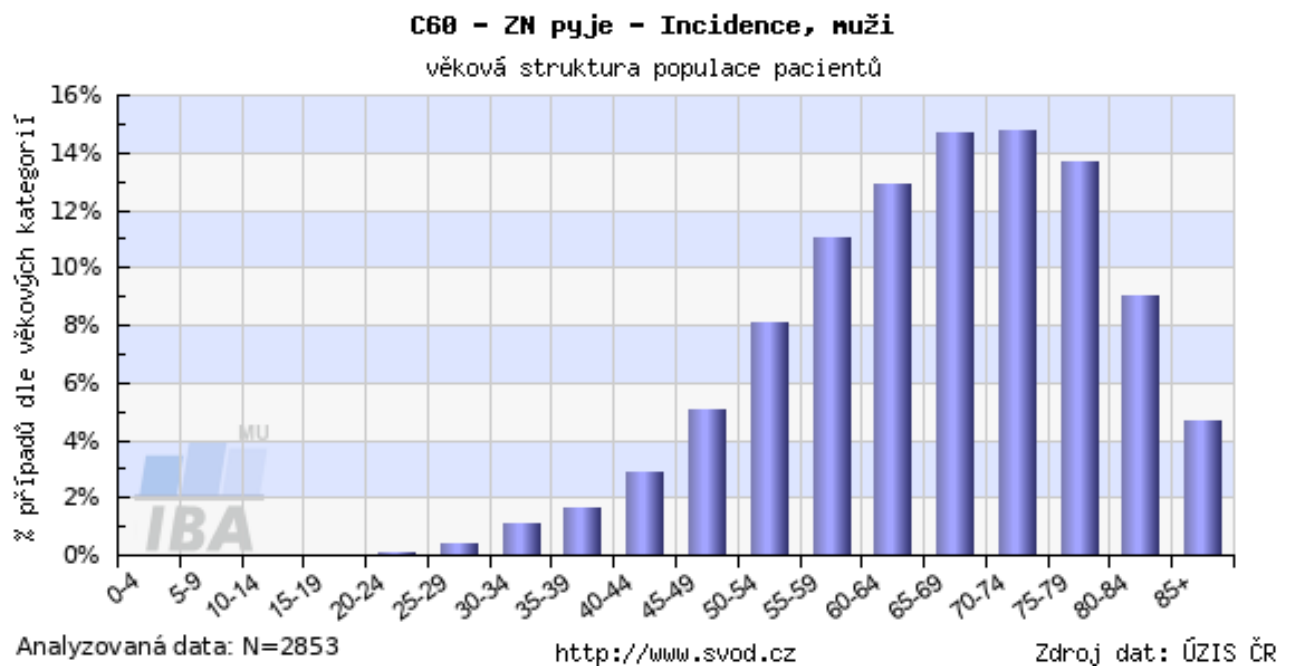
### 5.1 Epidemiologie

Ve vyspělých zemích (Evropa, Severní Amerika) je karcinom penisu vzácným nádorovým onemocněním, kdy se jeho incidence pohybuje kolem 1/100.000 obyvatel, což je méně než 1 % všech malignit u mužů. V České republice byla v roce 2017 incidence 2,34/100.000 obyvatel a mortalita 0,63/100.000 obyvatel (obr. 5). Oproti tomu v některých rozvojových zemích (některé státy Asie, Afriky, Jižní Ameriky) zaujímá toto onemocnění až 10 % ze všech malignit. Karcinom penisu je onemocněním spíše starších pacientů, maximum výskytu je v 7. a 8. dekádě života (obr.6). Přibližně 70 % diagnostikovaných karcinomů je ve stádiu I nebo II (obr.7). V naprosté většině případů se jedná o spinocelulární karcinom, jiné typy (sarkom, melanom) jsou velmi vzácné. Nejčastěji se nádor vyskytuje v oblasti glandu a preputia (16, 38).

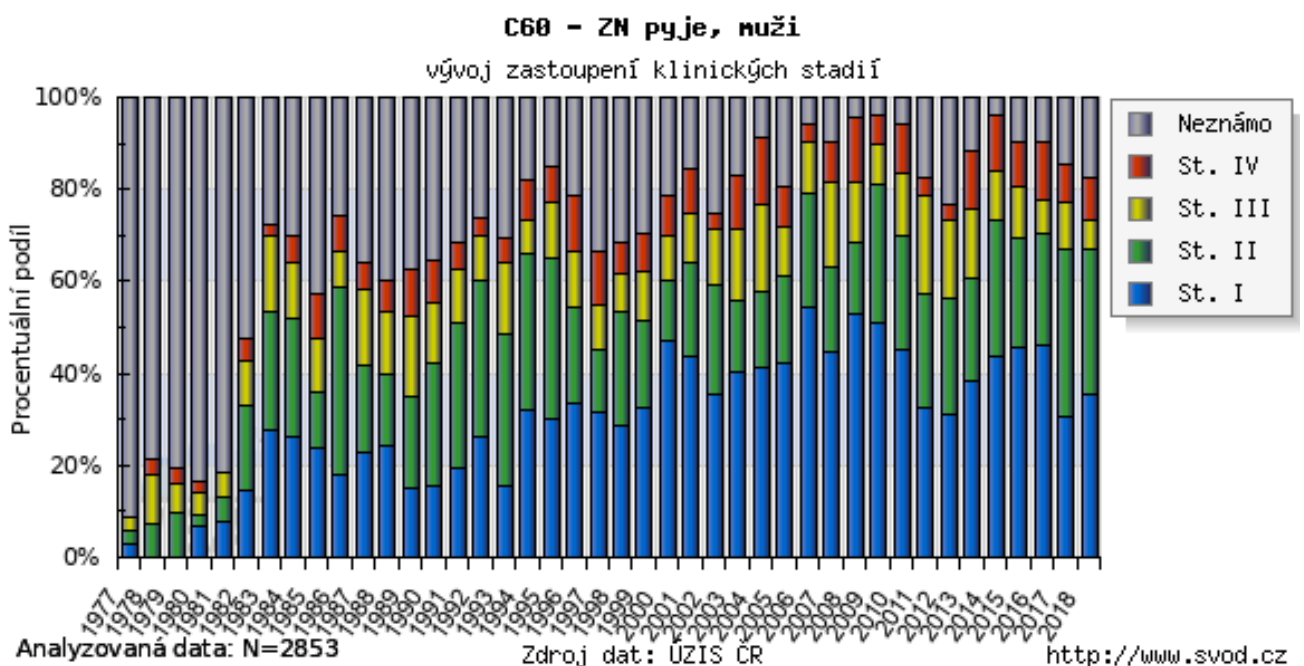
Obrázek č. 5: Incidence a mortalita na karcinom penisu v České republice



Obrázek č. 6: Věková struktura pacientů diagnostikovaných pro tumor penisu



Obrázek č. 7: Zastoupení klinických stádií u nádoru penisu v ČR



## 5.2 Rizikové faktory a prognostické faktory

### 5.2.1 Rizikové faktory

Mezi nejdůležitější rizikové faktory vzniku karcinomu penisu patří neprovedení obřízky. V zemích, kde je běžně tento zákrok prováděn již v dětském věku, je riziko vzniku karcinomu penisu sníženo až o 70 % a výskyt tohoto onemocnění je zde minimální. Jedná se o některé asijské a africké oblasti, kde je cirkumcize prováděna převážně z náboženských důvodů (28). Dalším důležitým rizikovým faktorem jsou sexuální praktiky. Vzhledem k tomu, že asi 1/2 karcinomů penisu je asociovaná s infekcí lidským papillomavirem (HPV, nejčastěji sérotypy 16, 18, 31, 45, 56, 65), ani časná cirkumcize nemusí zabránit vzniku karcinomu penisu a toto onemocnění se může rozvinout i po předchozí obřízce (40, 41). Mezi dalšími faktory můžeme jmenovat kouření, které zvyšuje riziko až 4x (12), malhygienu, nízký socioekonomický status či přítomnost chronického zánětu (chronický zánět předkožky při fimóze, lichen sclerosus) (30).

### 5.2.2 Prognostické faktory

Karcinom penisu se poměrně časně šíří do tříselných a hlubokých pánevních uzlin, v pozdějších stádiích metastazuje do vzdálených lymfatických uzlin, kostí, plic a jater. V I a II stádiu onemocnění je pětileté přežití asi 85 %, při invazi do okolních tkání a/nebo lymfatických uzlin je pětileté přežití asi u 60 % pacientů, v případě vzdálených metastáz přežívá jen asi 10 % pacientů 5 let od diagnózy (12).

## 5.3 Histopatologie a klinická stádia onemocnění

Tabulka č. 4: TNM stádia nádorů penisu. Podle TNM klasifikace nádorů, 8. vydání z roku 2017, česká verze ÚZIS, Praha 2018

<b>Tis</b> karcinom in situ
<b>Ta</b> neinvazivní verukózní karcinom
<b>T1</b> invaze do subepiteliální pojivové tkáně
<b>T1a</b> invaze do subepiteliální pojivové tkáně bez lymfangioinvaze a bez perineurální invaze a nádor není níže diferencovaný

**T1b** invaze do subepiteliální pojivové tkáně s lymfangioinvazí nebo perineurální invazí nebo je nádor nízce diferencovaný

**T2** invaze do corpus spongiosum

**T3** invaze do corpus cavernosum

**T4** invaze do jiné přilehlé struktury

**N1** hmatná pohyblivá tříselná lymfatická uzlina

**N2** hmatné pohyblivé vícečetné nebo oboustranné tříselné uzliny

**N3** fixovaný paket lymfatických uzlin nebo pánevní lymfadenopatie jednostranně či oboustranně

**M1** vzdálená metastáza

Tabulka č. 5: Klinická stádia tumorů penisu

#### Klinická stádia

Stádium 0	Tis N0 M0 Ta N0 M0
Stádium I	T1a N0 M0
Stádium IIA	T1b, T2 N0 M0
Stádium IIB	T3 N0 M0
Stádium IIIA	T1-3 N1 M0
Stádium IIIB	T1-3 N1 M0
Stádium IV	jakékoliv T4 N M0 jakékoliv T N3 M0 jakékoliv T jakékoliv N M1

## 5.4 Diagnostický postup

Pacienti typicky přicházejí k lékaři s nebolestivými změnami kůže na předkožce, častá je diagnostika exofytického karcinomu již při prvotní inspekci. Základem diagnostiky je následně fyzikální vyšetření, vyšetření lokálních spádových a vzdálených lymfatických uzlin. Důležitá je histologická verifikace nádorového postižení, vzorek k histologickému zpracování se nejčastěji získává z biopsie suspektního ložiska.

Ze zobrazovacích metod využíváme zejména UZ ke zjištění hloubky invaze nádorového onemocnění a vyšetření spádových uzlin (popř. MRI) a CT, které využíváme k posouzení pánevní lymfadenopatie, eventuálně vzdálených metastáz (31).

## 5.5 Léčba nádorů penisu

Vhodná terapie závisí na velikosti a histologii tumoru, jeho gradingu a stagingu, lokalizaci nádorového procesu, velmi důležité jsou v tomto směru také pacientovy preference. U pacientů s časnými nádory (pTis, pTa, pT1G1) je riziko postižení lymfatických uzlin velmi nízké, vzrůstá u pacientů se středním rizikem (pT1G2), vysoké riziko uzlinové diseminace je u pacientů s málo diferencovanými karcinomy (od pT1G3) a většími nádory, proto je u těchto pacientů doporučen primární chirurgický staging lymfatických uzlin (32).

V době diagnózy má hmatné regionální lymfatické uzliny asi 20 % pacientů, jedná se o indikaci k provedení lymfadenektomie (33).

### 5.5.1 Chirurgická terapie

Chirurgická léčba je důležitým aspektem terapie karcinomu penisu. Vzhledem k tomu, že tato léčba může vést k mutilujícím důsledkům pro pacienta, je potřeba respektovat snahu o zachování co nejvyšší možné kvality života pacienta. V následujícím přehledu jsou stručně popsány jednotlivé chirurgické techniky využitelné v léčbě tumoru penisu:

- Resurfacing – jedná se o méně agresivní chirurgickou metodu, která spočívá v postupném snesení epitelální a subepitelální tkáně z glans penis, následně se defekt překryje dermoepidermálním štěpem (nejčastěji ze stehna). Během zákroku se odebírají vzorky k histologickému zhodnocení. Vždy je tento výkon spojen také s cirkumcizí (34).
- Excize nádoru – tento typ výkonu lze provést v případě malého povrchového nádoru bez invaze, který je lokalizovaný na glans penis. Výkon by měl zasahovat

bezpečně do zdravé tkáně (resekční okraje optimálně alespoň 3-4 mm). Lokální recidiva se vyskytuje přibližně v 5 % případů, většina recidiv je diagnostikována do dvou let od primární excize (35).

- Kryodestrukce a terapie laserem – výhodou této terapie je zachování normální struktury a funkce penisu, na druhé straně je obtížné histologické vyšetření a zhodnocení hloubky invaze nádoru vzhledem k poničení vzorku tkáně. Jedná se o metodu, která se využívá u carcinoma in situ a velmi malých superficiálních karcinomů (36).
- Mohsova mikrochirurgická excize – tato metoda spočívá v postupném odstraňování nádoru po vrstvách za současného perioperačního histologického vyšetřování odebrané tkáně. V praxi tato metoda není moc využívána vzhledem k technické náročnosti a zdlouhavosti (37).
- Glansektomie – při nemožnosti využití méně radikální terapie se glansektomie jako orgán šetřící výkon využívá u tumorů T1b a T2 (kde nedošlo k postižení kavernózních těles nádorovým procesem), a dále u rozsáhlejších tumorů nižší kategorie T (carcinoma in situ, pTa a pT1). Vzniklý defekt je překryt buď samostatnou kůží penisu (u pacientů nevyžadujících z estetických důvodů vytvoření neoglandu) nebo vytvořením neoglandu autotransplantátem dermoepidermálního štěpu z přední strany stehna pacienta, což je v dnešní době standardní technika (38). V porovnání s amputací je zde výhodou kosmetický a zejména psychologický efekt, minimální obtíže s mikcí a sexuálními funkcemi. (39).
- Parciální amputace penisu – při operaci nádorů G3 je nutné dodržet alespoň 10 mm resekční okraj, u lépe diferencovaných stačí 5 mm.
- Radikální amputace penisu – v případě výskytu lokální recidivy po orgán zachovávajícím výkonu můžeme využít radikální (eventuálně parciální) amputace penisu. Riziko lokální recidivy je při radikální amputaci nižší v porovnání s parciální amputací penisu. Jedná se ovšem o psychicky a fyzicky mutilující zákrok, jehož provedení má zásadní vliv na psychickou, sexuální i fyzikální stránku pacienta.
- Emaskulinizace – tento výkon je vyhrazený pro lokálně velmi pokročilé nádory (T4), často je spojen s epicystostomií k zajištění derivace moči, která se většinou provádí v první době před samotným výkonem. Výkon obsahuje radikální amputaci penisu, odstranění obou varlat a resekci skrota.

- Lymfadenektomie a biopsie sentinelové uzliny – chirurgický staging lymfatických uzlin je velmi důležitým prognostickým faktorem zejména u pacientů s vysokým rizikem jejich postižení. Pacienti s pT1G2 nádory mají střední riziko a pacienti s pT1G3 nádory s cN0 mají vysoké riziko lymfogenní diseminace, a proto je u nich doporučen chirurgický uzlinový staging. V případě hmatných lymfatických uzlin je indikováno jejich odstranění, pokud se jedná o histologicky pozitivní nález, následně se provádí lymfadenektomie spádové oblasti. Kromě radikální lymfadenektomie máme také možnost využít biopsie sentinelové uzliny, jedná se o minimálně invazivní techniku, která má v případě klinicky negativních uzlin při karcinomu penisu stejné výsledky oproti radikální inguinální lymfadenektomii, dochází ale k nižší morbiditě v porovnání s radikálnějším výkonem (40).

### 5.5.2 Zevní radioterapie

Radioterapie v léčbě karcinomu penisu hraje také významnou roli. Využít můžeme techniky zevní radioterapie nebo brachyterapie (BT), příslušná léčba se volí dle lokalizace nádorového procesu, zvyklostí a zkušeností daného pracoviště. Vzhledem k tomu, že chirurgická resekce může zapříčinit psychologické, fyzické a sexuální obtíže u pacientů léčených pro tuto diagnózu, orgán zachovávající techniky léčby mohou výrazně zlepšit kvalitu života (41).

Léčba zevní radioterapií na lineárním urychlovači vede všeobecně k dobré lokální kontrole (u T1-2 asi 62 % při pětiletém sledování) (42). Jedná se také o metodu, která v indikovaných případech může pacienta zachránit před mutilujícím chirurgickým výkonem, (až 40 % pacientů může být uchráněno od devastujícího chirurgického zákroku) (42).

U tumorů T3-4 je pětiletá lokální kontrola cca 40 % a desetiletá pravděpodobnost zachování penisu asi 38 % (32). Vzhledem k nutnosti zajištění reprodukovatelné polohy pacienta při ozařování pokládáme pacienta na ozařovací stůl v supinační poloze, penis následně připevníme do krytu z plexiskla k reprodukovatelnosti dávky záření do cílové oblasti.

Klinický cílový objem (CTV) zahrnuje celou tloušťku penisu a minimálně 1 cm bezpečnostní okraj. Dále musíme počítat s denními variacemi nastavení, a proto se přidává další bezpečnostní okraj o velikosti 1 cm, který celkově tvoří tzv. plánovací objem (PTV) (41). Běžně doporučená dávka je 65-70 Gy. Velikost frakcí <2 Gy prodlužující celkovou dobu ozařování a/nebo biologicky ekvivalentní dávka (BED:  $\alpha/\beta = 10$ ) <60 Gy jsou dle studií méně efektivní

(60, 61). Prodlužování léčby zářením by vedlo k rozvoji vlhké dermatitidy, což je nepříjemná komplikace léčby (41).

U lokálně pokročilého tumoru nebo vyššího gradingu s vysokým rizikem postižení regionálních lymfatických uzlin může být radioterapie kombinovaná s tříselnou lymfadenektomií nebo disekcí sentinelových uzlin pro chirurgický staging postižení lymfatických uzlin. Adjuvantní radioterapie pánevních a/nebo tříselných lymfatických uzlin u pacientů s vysokým rizikem regionálního relapsu (při vícečetném postižení uzlin, extrakapsulárním šíření nebo pozitivních resekčních okrajích) zlepšuje lokoregionální kontrolu.

Radioterapie může být kombinovaná s chemoterapií také ve formě neoadjuvantní léčby (s cílem následného chirurgického zákroku), eventuálně jako definitivní léčba v případě neresekovatelného onemocnění (41).

### **5.5.3 Brachyterapie**

U T1-2 a některých vybraných T3 tumorů o velikosti menší než 4 cm je důležitou léčebnou modalitou intersticiální brachyterapie. Historie brachyterapie penisu spadá do 80. let 20. století, kdy se začala užívat brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem, založená na drátcích 192 iridia. Dle vícečetných studií se jedná o metodu, která dosahuje pravděpodobnosti zachování penisu přibližně u 74 % pacientů. U pacientů s časným karcinomem penisu, kteří podstoupili brachyterapii, bylo 5leté přežití 79 % a lokální kontrola byla 84 % (v porovnání s pacienty léčenými chirurgickým zákrokem, kde 5leté přežití bylo 80 % a lokální kontrola 86 %) (44).

Brachyterapii můžeme dělit podle dávkového příkonu na tři druhy a sice na brachyterapii s nízkým dávkovým příkonem (LDR BT), brachyterapii s vysokým dávkovým příkonem (HDR BT) a pulsní brachyterapii (PDR BT). Maximální velikost nádorového ložiska vhodného k brachyterapii je 4 cm, při ozařování větších lézí touto metodou by docházelo k většímu riziku ulcerace a nekrózy.

Při LDR brachyterapii je oproti zevní radioterapii výhodou celkově krátká doba trvání, celá procedura trvá asi 5-7 dní, dochází zde k aplikaci vysokých dávek záření (60-70 Gy) při šetření okolních struktur vzhledem k velkému dávkovému gradientu jako základní charakteristice brachyterapie (45). Jako hlavní nevýhoda této metody se považuje nutnost manuálního zavádění iridiových drátů do ozařované oblasti, s čímž je spojené zvýšené riziko radiační zátěže pro ošetřující personál (32). Zavádění radioaktivních zdrojů probíhá při celkové nebo regionální anestezii, k přesnému zavedení nám pomáhají různé templáty, přes které se



zavádějí duté ocelové jehly. Zavedení jehel je řízeno pomocí klasického Pařížského dozimetrického systému, jednotlivé jehly musí být zavedeny paralelně a ve stejné vzdálenosti od ostatních jehel. Klinický cílový objem (CTV) je definován okolo nádoru s 1 cm bezpečnostním okrajem. Během brachyterapie probíhá močení pomocí Foleyova katetru, který se zavádí před samotnou léčbou. U LDR BRT je předepsaná dávka je 60-65 Gy během pěti dní. Po dokončení ozařování se odstraňují implantované jehly, pacienti ve většině případů podstupují tento zákrok opět v lokální nebo celkově anestezii.

HDR BT je v současné době preferovanou metodou vzhledem k využití dálkově ovládaných přístrojů, které mají vyšší dávkový příkon ( $> 12$  Gy/hod). Mezi jejími výhodami oproti LDR můžeme jmenovat vyšší stupeň radiační bezpečnosti, nákladovou efektivitu, zlepšení dávkové distribuce v cílovém objemu pomocí počítačové optimalizace pozic radioaktivního zdroje a času, po který v nich setrvává, lepší je také pohodlí pacienta vzhledem ke krátkému ozáření 2x denně (46). Mezi kontraindikacemi této metody jsou karcinomy větší než 4 cm, invaze do uretry a předpokládaná hloubka invaze více než 1 cm, jedná se totiž o stavy spojené s neúměrně zvýšeným rizikem postradiační nekrózy a vzhledem k rizikovým faktorům také recidivy. Oproti LDR BT se také popisuje teoreticky vyšší riziko vedlejších účinků, což je dáno odlišným způsobem reparace tkání. Při HDR BT se využívá se záření 2x denně s minimálním rozstupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi. Doporučená dávka je 30-54 Gy (45).

Technika muláže je další léčebnou možností, která byla využívána zejména v minulosti. Tato metoda je vhodná pouze pro superficiální tumory vzhledem k rychlému dávkovému spádu do hloubky. Základem je zhotovení aplikátoru speciálně na míru pacientovi, do kterého jsou založeny iridiové drátky, tento aplikátor se následně přikládá na tumorovou lézi, celý zákrok trval cca jeden týden. Hlavní nevýhodou je celková nižší dávka ve srovnání s intersticiální aplikací a dávkový gradient v oblasti tumoru, proto poměrně často docházelo k recidivám onemocnění (až 45 % pacientů), které se následně řešily záchranným chirurgickým výkonem (41).

#### **5.5.4 Chemoterapie**

Při postižení lymfatických uzlin může být užita systémová chemoterapie ať již v rámci adjuvantní terapie při mnohočetných metastázách do lymfatických uzlin či po chirurgické léčbě, tak i jako neoadjuvantní léčba, jejíž hlavním cílem je zmenšení nádorového procesu a

umožnění jeho kompletní resekce. Jelikož je karcinom penisu poměrně vzácné onemocnění, nejsou vyvinuty standardní léčebné programy. U pokročilého karcinomu penisu byl v roce 1991 reportován kombinovaný režim na základě cisplatinu s metotrexátem a bleomycinem. Později však byla zjištěna limitovaná efektivita a vysoká toxicita tohoto režimu (47). Mezi dalšími zkoušenými režimy byl režim zahrnující cisplatinu, 5-fluorouracil a paklitaxel či režim s docetaxelem, cisplatinou a ifosfamidem (48).

## **5.6 Prognóza**

Pokud je nádorové onemocnění omezeno na penis (I a II stádium), dosahuje pětileté přežití asi 85 %. Při invazi do okolních tkání a/nebo lymfatických uzlin je pětileté přežití asi 60 % pacientů, v případě vzdálených metastáz přežívá jen 10 % nemocných (12).

## 6 Brachyterapie

Brachyterapie (z řeckého brachys – blízko), někdy nazývaná také curieterapie, je metodou ozařování na krátkou vzdálenost. Zdroj záření je zaveden do bezprostřední blízkosti tumoru nebo jeho kavity. Výhodou této metody je vysoký dávkový spád v okolí zářiče, proto samotná cílová struktura obdrží vysokou dávku záření při šetření okolních zdravých struktur.

Brachyterapii můžeme použít jako metodou samostatnou, ale také kombinovat s jinými léčebnými modalitami, například s chemoterapií či radioterapií.

### 6.1 Historie brachyterapie

Historie brachyterapie sahá na počátek 20.století, kdy se poprvé v léčbě využil radioaktivní izotop radia (Ra-226), které bylo objeveno Marií Curie v roce 1898. Většího rozkvetu se brachyterapie dočkala po první světové válce, kdy došlo k založení několika brachyterapeutických škol (Stockholm, New York, Paříž). Po druhé světové válce se do klinického užití dostalo radioaktivní zlato a tantal, v roce 1958 se poprvé pro brachyterapii využilo iridium (Ir-192). V 50. letech poznatky o radiohygienických rizicích radia přechodně vedly k útlumu brachyterapie. Následně se v 50. a 60. letech rozvíjely další umělé radioizotopy (jód, cesium). Tyto nové radioizotopy spolu se zdokonalením technik jejich zavádění způsobily renesanci zájmu o brachyterapii.

V počátcích brachyterapie se radioaktivní zdroje ve formě tub nebo jehel zaváděly přímo ošetřujícím personálem na operačním sále, následně pacient pobýval několik dní na nemocničním pokoji se zavedenými aktivními zdroji, což v důsledku vedlo k velké radiační zátěži jak personálu, tak i pacientů. S rozvojem manuálního afterloadingu, kdy se zavedl aplikátor bez aktivních zdrojů na sále a aktivní zdroje se následně ručně zaváděly až později na lůžku pacienta, docházelo k menší radiační zátěži personálu. Nejmodernější je metoda automatického afterloadingu, kdy se aplikátory zavádějí taktéž bez přítomnosti aktivního zdroje na operačním sále, k následnému zavedení radioaktivních zdrojů do aplikátorů dochází ve stíněné ozařovací místnosti pomocí počítačového programu bez přítomnosti ošetřujícího personálu, tímto tak odpadá pro personál radiační zátěž. Rozlišujeme dva typy systémů s automatickým afterloadingem: LDR, kdy příkon je 0,4-2 Gy/hod a HDR, kdy příkon je > 12 Gy/hod (49).

## 6.2 Typy brachyterapie

Brachyterapii můžeme rozdělit podle umístění zdrojů v těle, podle dávkového příkonu nebo podle délky trvání.

Podle umístění zdrojů v těle se brachyterapie dělí na:

- intersticiální – zdroj se zavádí přímo do cílové tkáně, zdroj záření může být zaveden dočasně (např. tumory prsu) nebo trvale (tumory prostaty)
- intrakavitální – zdroj se aplikuje do tělní dutiny, typickým příkladem je brachyterapie gynekologických nádorů
- intraluminální – zdroj se zavádí do trubicových orgánů (jícen, bronchy, žlučové cesty)
- povrchová – aktivní zdroj je na povrchu kůže (kožní nádory)
- intravaskulární – umístění zdroje do cév k prevenci restenóz (např. koronární stenty)

Podle dávkového příkonu:

- brachyterapie s nízkým dávkovým příkonem – low dose rate (LDR), kdy je dávkový příkon 0,4 – 2 Gy/hod
- brachyterapie se středním dávkovým příkonem – medium dose rate (MDR), dávkový příkon 2-12 Gy/hod
- brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem – high dose rate (HDR), dávkový příkon vyšší než 12 Gy/hod
- brachyterapie s pulsním dávkovým příkonem – pulsed dose rate (PDR), kdy se opakovaně provádí krátké pulsy záření (několikrát denně) simulující příkon a účinnost LDR BRT

Podle délky setrvání zdroje v těle pacienta:

- dočasná – zdroj je v těle po přesně stanovenou dobu, poté dochází k jeho odstranění
- permanentní – zdroj záření je v těle natrvalo

### 6.3 Používané radioizotopy

V rámci brachyterapie se nejčastěji využívá záření gama, což je nepřímo ionizující elektromagnetické záření, které nemá náboj, k předání energie dochází nepřímo pomocí sekundárně nabitých částic (nejčastěji elektron). Ale například při brachyterapii očních nádorů se využívá záření beta (elektrony) - stroncium (Sr-90) a ruthenium (Ru-106).

- Radium (Ra-226) – jedná se o prvek, který má dlouhý poločas rozpadu (1620 let). V minulosti se využívalo ve formě nerozpustného síranu radnatého, který vyplňoval zářiče. Efektivní energie produkovaného fotonového záření je 0,83 MeV. Nevýhodou byla vysoká radiační nálož jak pro pacienta, tak pro ošetřující personál. V dnešní době je nahrazováno novějšími a účinnějšími radionuklidy.
- Cesium (Cs-137) – jeho poločas rozpadu je asi 30 let, energie záření 0,66 MeV. Dřívější využití bylo zejména v onkogynekologii.
- Iridium (Ir-192) – nejčastěji v podobě drátků ze slitiny iridia (25 %) a platiny (75 %), eventuálně ve formě zrn, jejichž délka bývá 3-6 mm a průměr 0,5 mm. Poločas rozpadu je 74 dní.
- Tantal (Ta-182) – využíván zejména v intersticiální brachyterapii.
- Kobalt (Co-60) – poločas rozpadu je 5,29 let, střední energie 1,25 MeV. Pro brachyterapii má tento radionuklid moc pronikavé záření, využití našel v automatických afterloadingových přístrojích s vysokým příkonem.
- Zlato (Au-198) – využívá se v léčbě nádorů prostaty při permanentních aplikacích ve formě zrn, poločas rozpadu je 2,7 dne.
- Jód (I-125) – poločas rozpadu 60 dní, aplikován ve formě zrn (50).

### 6.4 Automatické afterloadingové přístroje

Přístroje na HDR a LDR BRT se od sebe zásadně neliší, zdroj záření je vždy umístěn ve stíněném kontejneru, odkud je automaticky transportován do předem zavedených aplikátorů (automatický afterloading). Při samotné aplikaci nejdříve přístroj zkontroluje funkčnost a správné propojení s jednotlivými aplikátory, následně dochází k tzv. simulaci záření, kdy do jednotlivých aplikátorů zajíždí neaktivní zdroj. Pokud předchozí kroky proběhnou bez komplikací, může dojít k samotnému transportu aktivních zdrojů do předem určených pozic a

ozáření cílené tkáně. Tímto způsobem dochází k eliminaci radiační zátěže pro ošetřující personál (51).

## **6.5 Plánování brachyterapie**

Při plánování brachyterapie se nejdříve musíme zamyslet o uspořádání aplikátorů, kdy musíme vzít v potaz velikost nádorového ložiska a vzdálenost od kritických okolních orgánů. Stanovíme počet a polohu plánovaných aplikátorů tak, aby rozložení dávky bylo, pokud možno, homogenní. Samotné zavedení aplikátorů se většinou provádí v celkové anestezii.

Pro určení prostorového uspořádání aplikátorů můžeme využít například metodu ortogonální, kdy se zhotovují rentgenové snímky ve dvou kolmých projekcích, další možností je využití CT, eventuálně MRI (např. u mozkových nádorů). Fyzik následně do plánu vyznačuje pozice zářiče v aplikátorech, body pro definování dávky záření a referenční body ke stanovení dávky v kritických orgánech, lékař předepíše požadovanou dávku a určí limity dávek pro okolní kritické orgány. Poté dochází k výpočtu distribuce dávky a její optimalizace (51).

## **6.6 LDR brachyterapie**

Při LDR BT se používají přístroje s nízkým dávkovým příkonem (0,4-2,0 Gy/hod). U pacienta je zaveden aplikátor na ozařovacím sále, dále je vytvořen ozařovací plán a pacient je odeslán na lůžko stíněného pokoje, kde je hospitalizován po celou dobu aplikace záření. Při nutnosti ošetřit pacienta, podání stravy či úklidu pokoje se nejdříve pomocí počítače odešlou radioaktivní zdroje do stíněného kontejneru, aby docházelo k co nejmenší radiační zátěži pro ošetřující personál. Samotná délka aplikace se je v rozmezí 24–168 hodin, nejčastěji se při LDR BT využívá jako radionuklid cesium (Cs-137) (51).

## **6.7 HDR brachyterapie**

HDR BT je metoda, která využívá vysokého dávkového příkonu (12 Gy/hod a více). Oproti LDR má tato metoda vyšší efekt na nádor a pozdně reagující tkáně. Samotné ozařování může většinou probíhat i v ambulantním provozu bez nutnosti hospitalizace, což je pro nemocnice ekonomicky výhodnější. Nejčastěji se využívá v léčbě tumoru krčku dělohy, jícnu, plic či prsu.

První přístroj s vysokým dávkovým příkonem byl vyvinut v roce 1961 (Henschke a spol.), využíval kobaltu (Co-60) jako zdroje záření. V roce 1964 bylo v Německu vytvořeno první HDR zařízení s iridiem (Ir-192) jako zdrojem záření, primárně mělo sloužit k léčbě mozkových nádorů.

HDR BT i v současnosti využívá jako radionuklidu iridia (Ir-192), jehož poločas rozpadu je 74 dnů, proto se musí asi 3 - 4x ročně tento zdroj záření vyměnit. K aplikaci záření dochází na ozařovně, kde pacient po celou dobu zůstává v neměnné reprodukovatelné poloze, čímž se zvyšuje přesnost aplikace. Zdroj záření se vysouvá do aplikátorů, ve kterých setrvává vždy po určitou dobu v jednotlivých předem stanovených pozicích, doba jeho setrvání v těchto pozicích je určena ozařovacím plánem. Samotné ozařování trvá jen několik minut. V porovnání LDR BT je potřeba rozdělit celkovou předepsanou dávku do většího počtu frakcí vzhledem k radiobiologickým účinkům (51).

#### **6.7.1 Klinické využití HDR brachyterapie**

Ve většině případů (čípek a tělo děložní, pochva, vulva, jícen, prs, anus, ORL oblast, bronchus, měkké tkáně) se dá využít jak LDR, tak HDR technika se srovnatelnými výsledky. Díky své krátké době trvání má HDR přednost v paliativní medicíně (např. u nádorové stenózy bronchu či jícnu, intraluminální aplikace při tumorózní obstrukci žlučových cest). Nenádorové využití našla HDR brachyterapie při cévních restenózách díky zářením indukované inhibici neointimální proliferace, tento výkon se provádí jednorázově a bezprostředně navazuje na angioplastiku (51).

#### **6.7.2 LDR versus HDR brachyterapie**

Z radiobiologického hlediska je výhodnější ozáření s nízkým dávkovým příkonem, při použití LDR techniky dojde k ozáření v celkově nejkratším čase, díky diferencovanému účinku na nádorové buňky dochází k relativnímu šetření zdravých tkání.

HDR BT se dělí do několika frakcí s různě dlouhým časovým odstupem, protože jednorázové ozáření by nejvíce akcentovalo radiobiologické nevýhody. Díky frakcionaci dochází ke zmenšení rozdílu mezi HDR a LDR v efektu na zdravé tkáně. HDR BT má velkou výhodu v krátké době aplikace záření (minuty), dochází k přesnější distribuci dávky, protože můžeme využít pevné fixace aplikátorů. Její další výhodou je možnost ambulantního ozáření u většiny indikovaných pacientů, kdy pacient nemusí setrvávat po celou dobu ozařování v nemocničním zařízení (51).

## **6.8 PDR brachyterapie**

V současnosti dochází také k vývoji PDR brachyterapie (pulse dose rate BRT), kde se využívá kombinace výhod LDR a HDR brachyterapie. Přibližně každou hodinu dochází k zasunutí aktivního zdroje do aplikátorů cca na 10-30 minut, dávkový příkon je obdobný jako při HDR a celková doba ozařování jako při LDR brachyterapii. Základní myšlenkou této metody je nahrazení kontinuálního LDR ozařování sérií krátkých HDR ozáření – pulsů.



## **7 Cíle disertační práce**

Cílem práce je zhodnocení různých technik ozařování pomocí brachyterapie, které se používají v léčbě nádorů prsu a penisu, zhodnocení lokální kontroly u pacientů podstupujících tuto terapii, podíl pacientů bez známek recidivy onemocnění, celkové přežití pacientů, časné a pozdní komplikace a kosmetický a funkční výsledek.

Následující text bude pro lepší přehlednost rozdělen na dvě části – část zabývající se brachyterapií prsu a část týkající se brachyterapie penisu.

## 8 Metody a pacienti

### 8.1 Brachyterapie prsu

#### 8.1.1 Soubor pacientů

Náš soubor se skládá z pacientek vybraných k brachyterapii prsu od června 2012 do prosince 2017. Celkem se jedná o 125 pacientek, které obdržely brachyterapii metodou MIB APBI na pracovišti Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Vstupní kritéria k zařazení do studie zahrnovala: věk alespoň 55 let, histologicky verifikovanou diagnózu invazivního duktálního/lobulárního karcinomu nebo duktálního karcinomu in situ o maximální velikosti 3 cm, pN0M0, dále se muselo jednat o unifokální a unicentrický karcinom s čistými resekcními okraji, nádor musel vykazovat hormonální senzitivitu, HER2 a BRCA negativitu, nesměla být přítomná angioinvaze ani lymfangioinvaze.

Předoperačně byla u pacientek provedena tato vyšetření: mamografie a UZ prsu, core cut biopsie k verifikaci nádorového procesu, následně RTG srdce a plic a UZ břicha k vyloučení vzdálených metastáz. Všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas před zahájením samotné léčby.

Tabulka č. 6: Nádorové charakteristiky souboru pacientek

Medián sledování (měsíce)	39 ± 18 SD (3.3-72.3)
Medián věku (roky)	67 ± 5.8 SD (54-83)
Průměrná velikost nádoru (mm)	10.0 ± 4.9 SD (2.0-35.0)
<b>Grading (%):</b>	
G1	58
G2	61
G3	6
Průměrná hodnota Ki67	15.0 ± 8.6 SD (2-60)
<b>Lokalizace:</b>	
Pravý prs	57

Levý prs	68
Horní zevní kvadrant	72
Horní vnitřní kvadrant	24
Dolní zevní kvadrant	7
Dolní vnitřní kvadrant	11
Centrální oblast	11
Vzdálenost od chirurgického okraje (mm)	3.4 ± 3.1 SD (0.1-15.0)
<b>Histologický podtyp (%):</b>	
Invazivní duktální	113
Invazivní lobulární	8
DCIS (ductal carcinoma in situ)	4
Antihormonální terapie	118

### 8.1.2 Chirurgická léčba a brachyterapie

Výkon na chirurgickém sále začíná tumorektomií s makroskopickým bezpečnostním okrajem alespoň 1 cm, následně se do lůžka tumoru vkládají 4 titanové klipy, které označují kraniální, kaudální, mediální a laterální směr ohraničující lůžko tumoru. Ke zmenšení postoperativního séromu se do kavity vkládá drén odvádějící přebytečnou tekutinu do rezervoáru. Nedílnou součástí chirurgické terapie je také exstirpace sentinelové lymfatické uzliny k provedení adekvátního stagingu.

Dále přichází na řadu radiační onkolog, který zavádí nerezové duté vodící jehly celou nádorovou kavitou, kdy se snaží o zachování vzdálenosti alespoň 5 mm od žeber ležících pod operovanou oblastí a 10 mm od povrchu kůže nad kavitou. Jednotlivá vzdálenost mezi jehlami by měla být 15 mm v trojúhelníkovém rozložení v jedné až čtyřech rovinách. Roviny implantátu jsou vloženy podle umístění nádoru (hluboký, střední, povrchový) a předpokládaného tvaru klinického cílového objemu (CTV) k překrytí okrajů CTV. Vodící jehly jsou následně nahrazeny dutými plastovými katetry a pevně zafixovány do své polohy pomocí fixačních knoflíků, poté chirurg zašije operační ránu (obr. 8-10).

Obrázek č.8: Zavádění ocelových jehel pomocí plastového templátu



Obrázek č.9: Zavádění brachyterapeutických vodičů do nádorové kavity radiačním onkologem



Obrázek č.10: Finální pohled na operační pole se zavedenými vodiči po dokončení operace



Do září 2014 se na našem pracovišti používala „technika volné ruky“, kdy byly kovové vodící jehly do kavity implantovány volně bez využití templátu. Odoperováno tímto způsobem bylo prvních 47 pacientek, od tohoto data jsme začali využívat vlastní templát, který vedl ke zlepšení geometrie implantátu.

Za 4-5 dnů po operaci byly pacientky přeloženy z Chirurgické kliniky na Klinikou onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové. Chirurgický drén byl odstraněn před plánovacím CT. Plánovací CT bylo požadováno s 1 mm distancí mezi jednotlivými řezy k exaktnímu zobrazení pozic brachyterapeutických vodičů. Do plánovacího systému byla zakreslena 3D pozice afterloadingových katetrů, chirurgických klipů a kůže. Umístění tumoru bylo rekonstruováno pomocí chirurgické jizvy, klipů a preoperativní mamografie (ATBV – předpokládaný objem nádorového lůžka). CTV bylo zakresleno tak, aby byl bezpečnostní okraj alespoň 20 mm do všech stran okolo ATBV. Předepsaná dávka na oblast CTV byla 34 Gy v 10 frakcích, které byly aplikovány 2x denně (minimální dávka pro nádor (MTD)) s minimálním rozstupem mezi frakcemi 6 hodin.

Požadavky na pokrytí byly, aby 90 % CTV bylo pokryto alespoň 90 % MTD, maximální dávka na kůži  $\leq$  MTD. Ozařovací plány byly vypočítány pomocí BrachyVision plánovacího

systému (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). K ozařování jsme využívali HDR automatický afterloadingový systém GammaMed Plus (MDS Nordion, Haan, Německo), kdy při samotném ozařování je na ozařovně přítomná pouze pacientka, tzn. dochází k odpadnutí radiační zátěže pro ošetřující personál. Léčba byla zahájena přibližně 6.den po operaci, vždy až se znalostí finální histologie. Profylaktická antibiotika jsme u našich pacientek paušálně neužívali. Ihned po aplikaci poslední frakce brachyterapie jsme odstranili katetry a všechny pacientky mohly být propuštěny do domácí péče s nově zahájenou adjuvantní hormonální terapií (anastrozol nebo tamoxifen) na 5 let.

Obrázek č.11: Brachyterapeutický přístroj



### 8.1.3 Zhodnocení kosmetického efektu a statistické parametry

Akutní toxicita brachyterapie byla hodnocena podle Common Terminology Criteria for Adverse Event v 4.0 (CTCAE: publikováno 28.5.2009). U pacientek s minimální dobou sledování 24 měsíců byla hodnocena také pozdní toxicita, podle Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) (52). Celkový kosmetický efekt byl hodnocen standardizovanou škálou kosmetického hodnocení do 4 stupňů – excelentní (excellent), dobrý (good), přiměřený (fair) a špatný (poor). U všech pacientek byla získána fotografická dokumentace (obr. č.12–14). Mezi hodnocenými parametry byla symetrie prsu po léčbě, přítomnost hyperpigmentace a teleangiektázií, viditelné známky po odstranění brachyterapeutických katetrů, atrofie nebo fibróza podkoží – tyto parametry byly

opět klasifikovány jako excellent (0 bodů), good (1bod), fair (2 body) a poor (3 body) podle systému, který užil Cambeiro et al. (53).

Obrázek č. 12: Excelentní efekt APBI



Obrázek č.13: Good efekt APBI



Obrázek č.14: Fair efekt APBI



Pro statistickou analýzu byly použity základní popisné statistické parametry: medián, průměr a standardní odchylky pro kontinuální data a absolutní a relativní frekvence pro kategorická data. Použili jsme  $p < 0,05$  jako statisticky signifikantní hodnotu. Všechny statistické analýzy byly provedeny pomocí NCSS 8 statistického softwarového programu (NCSS, Keyssville, Utah).

Wilcoxonův test pro rozdíly v mediánech byl užit k rozdílu mezi homogenitou ozáření (dose nonuniformity radio, DNR) u pacientek s aplikací brachyterapeutických vodičů „volnou rukou“ a použitím templátu.

#### **8.1.4 Poléčebné sledování pacientů**

První ambulantní kontrola v ambulanci ošetřujícího radiačního onkologa byla za 1-2 měsíce od dokončení brachyterapie, poté každé za 3 měsíce po dobu prvních 5 let, následně 1x ročně. První zobrazovací vyšetření (postoperativní mamografie, UZ vyšetření) bylo provedeno 6 měsíců po dokončení terapie, následně v jednoletých intervalech.



## 8.2 Brachyterapie penisu

### 8.2.1 Soubor pacientů

Mezi lety 2002-2019 podstoupilo HDR brachyterapii penisu na Klinice onkologie a radioterapie FN Hradec Králové celkem 28 pacientů. U všech byl diagnostikován spinocelulární karcinom penisu, před zahájením samotné brachyterapie podstoupili všichni pacienti fyzikální vyšetření a stagingové UZ pánevních a tříselných lymfatických uzlin, popř. CT k průkazu nepřítomnosti diseminace onemocnění. Průměrný věk zjištění diagnózy byl 57 let (36-72). U 27 pacientů byla provedena cirkumcize, celkem 5 pacientů mělo histologicky verifikováno TisN0M0 (recidiva po předchozí chirurgické léčbě), 22 pacientů T1N0M0 a jeden T1N1M0, v 27 případech byl tumor lokalizován na oblast glandu, u jednoho pacienta se tumor vyskytoval na těle penisu.

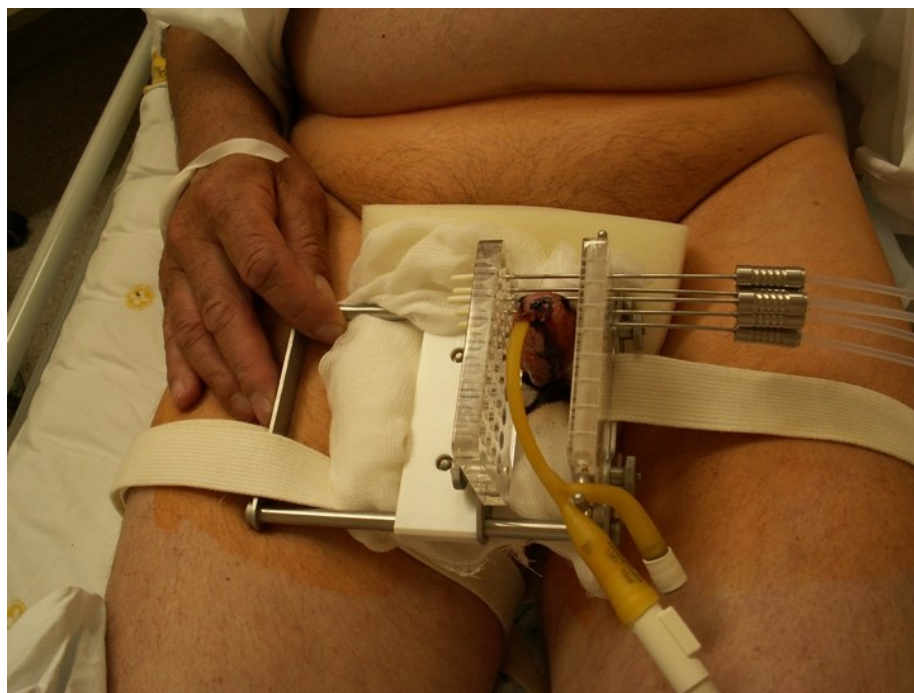
Pacienti byli hospitalizováni celkem cca 10-12 dní, během kterých probíhala samotná léčba, po poslední frakci brachyterapie se odstranily katetry a pacienti mohli být propuštěni do domácího prostředí.

### 8.2.2 Brachyterapie

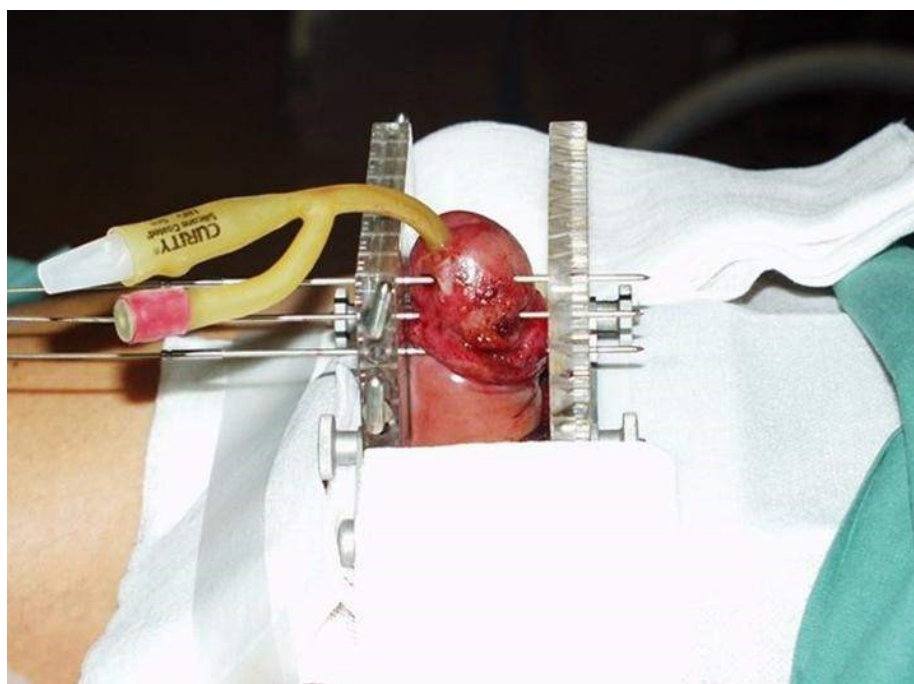
Celá léčba začíná zavedením permanentního močového katetru k nekomplikované evakuaci moči, poté se do oblasti nádoru zavedou duté ocelové jehly o průměru 1,6 mm tak, aby byl cílový objem tumoru s bezpečnostním okrajem 0,5-1 cm uvnitř templátu a zároveň minimální vzdálenost od uretry 5 mm. Celá aplikace jehel je provedena pod celkovou nebo spinální anestezí, výkon trvá přibližně 20–30 minut. Před procedurou byly všem pacientům preventivně podány nitrožilně kortikoidy k prevenci potenciálního postoperačního otoku penisu.

Abychom zabezpečili stabilní a reprodukovatelnou pozici penisu v průběhu samotné terapie, využívali jsme stabilizačních pomůcek (mamární intersticiální brachyterapeutický můstek, molitanový límec při zavádění vodičů) (obr. č. 15 a 16).

Obrázek č.15: Brachyterapeutický aparát



Obrázek č. 16: Detail na brachyterapeutický aparát pro HDR brachyterapii



Dávková distribuce u prvních dvou pacientů byla počítána v plánovacím systému Abasus Gammamed (Gammamed, Německo), u ostatních pacientů v plánovacím systému BrachyVision (Varian, USA). Vzhledem ke vzniku artefaktů znehodnocujících celý ozařovací

plán na plánovacím CT při použití ocelových brachyterapeutických aplikačních jehel, jsme využili metodu měření vzdálenosti mezi destičkami fixačního můstku, mezi špičkou jehel a můstkem, špičkou jehel a jejich výstupem ze sliznice a špičkou jehel a vstupem do sliznice. Následně došlo k přesunutí dat do plánovacího systému (program pro čtvercovou geometrii), referenční bod byl specifikován 5 mm od roviny jehel a na povrchu mukózy. Při výpočtu jsme využívali geometrické optimalizace.

Brachyterapie probíhala na automatickém HDR afterloadingovém přístroji GammaMed (GammaMed, Německo), kdy se během 9 dní aplikovala dávka 18x 3 Gy, ozařování probíhalo 2x denně s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi. Po poslední frakci ozařování jsme odstranili brachyterapeutické jehly a permanentní močový katetr a pacient mohl být propuštěn do domácího ošetřování.

U jednoho pacienta jsme použili speciální techniku, která dosud v literatuře nebyla popsána. Tento pacient měl bifokální karcinom glans penis, standardní brachyterapie by v tomto případě byla spojena s velkým ozářeným objemem a vysokým rizikem postradiační nekrózy, proto jsme aplikovali plastické trubičky paralelně s dlouhou osou penisu a ozařovací plán byl proveden podle plánovacího CT (obr. č.17 a 18).

Obrázek č. 17: Pacient s bifokálním karcinomem prsu



Obrázek č.18: Paralelní aplikace plastických trubiček u pacienta s bifokálním karcinomu penisu



### 8.2.3 Sledování po léčbě

Po ukončení brachyterapie byli všichni pacienti sledováni v 3měsíčních intervalech radiačním onkologem a urologem, při každé kontrole bylo provedeno UZ spádových tříselných a pánevních uzlin a klinické vyšetření, pokaždé také proběhlo dotazování na kvalitu urologických a sexuálních funkcí. V případě prokázané recidivy o dalším postupu rozhodoval multidisciplinární tým odborníků.

## 9 Výsledky

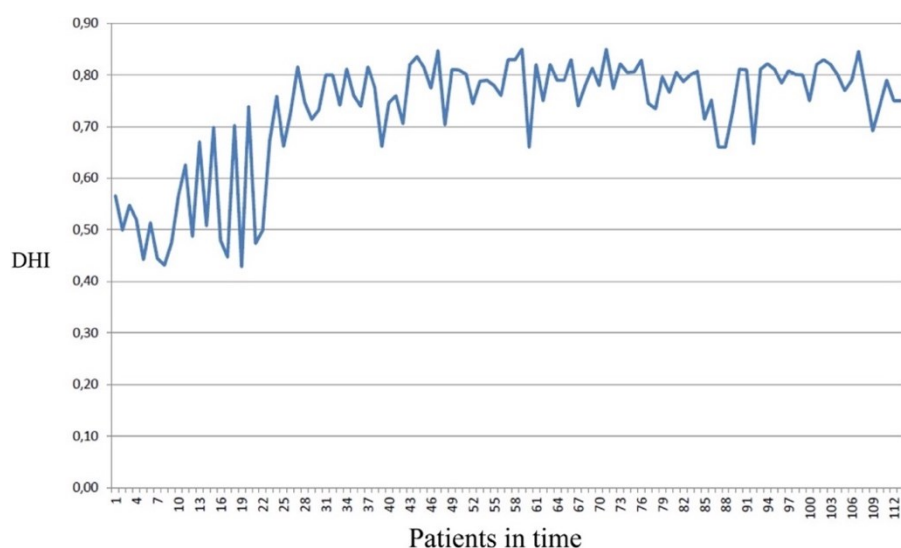
### 9.1 Výsledky brachyterapie prsu

V období června 2012 až prosince 2017 bylo k perioperační APBI pomocí MIB indikováno celkem 125 pacientek. Z tohoto počtu nakonec 12 pacientek (9,6 %) APBI v monoterapii neobdrželo pro přítomnost nepříznivých prognostických faktorů v definitivní operační histologii: u 3 pacientek se našla lymfangioinvasze, u 4 pacientek metastatické postižení sentinelové uzliny, u dalších 4 pacientek multifokální tumor a u 1 pacientky pozitivní intramamární lymfatická uzlina. U všech pacientek, které neobdržely APBI, jsme využili již zavedené brachyterapeutické katetry k aplikaci boostu (4x 3,0 Gy) do lůžka nádorové kavity, po kterém následovala zevní radioterapie.

APBI byla aplikována celkem u 113 z původních 125 pacientek (90,4 %), samotná brachyterapie trvala celkem 6 dní (1 den na plánování, 5 dní samotné ozařování). Celková doba pobytu v nemocnici včetně pobytu na chirurgickém oddělení byla přibližně 12–14 dní.

Při změně z techniky zavádění katetrů „volnou rukou“ na techniku pomocí templátu se zlepšila DNR (průměr 0,35 u prvních 47 pacientek, 0,22 u zbylých 66 pacientek při použití templátu,  $p < 0,00001$ ).

Graf č.1: Křivka ukazující zlepšení DHI (Dose Homogeneity Index, 1-DNR) se vzrůstajícím počtem pacientek



V tabulce č.7 jsou shrnuty charakteristiky brachyterapie. Časné komplikace ve formě opožděného hojení ran, zánětlivých komplikací, přechodné radiodermatitidy grade I a séromu, který se ve všech případech sám zresorboval jsou popsány v tabulce č. 8, tyto komplikace se vyskytovaly maximálně v jednotkách procent. Pozdní komplikace hodnocené po 3 měsících po léčbě jsou vyznačeny v tabulce č.9.

Tabulka č.7: Charakteristiky aplikací brachyterapie

<b>Charakteristiky brachyterapických aplikací</b>	
Charakteristika	n (počet), SD = standardní odchylka
Medián počtu katetrů	13 ± 3 SD (4, 19)
Medián počtu rovin	3 ± 1 (1-4)
Průměr V100 (cm <sup>3</sup> )	51.5 ± 29.6 SD (9.9-153.6)
Průměr V150 (cm <sup>3</sup> )	12.7 ± 12.6 SD (2.5-67.2)
Střední dávka na kůži (Gy)	29.0 ± 6.6 SD (9-45)
Střední DNR všech 113 pacientek	0.23 ± 0.11 (0.15 -0.57)
Střední DNR bez templátu (47 pacientek)	0.35 ± 0.14 SD (0.15 -0.57)
Střední DNR s templátem (66 pacientek)	0.21 ± 0,04 SD (0.15 -0.34)

DNR= Dose Nonuniformity Ratio

Tabulka č.8: Časné komplikace brachyterapie

#### **Časné komplikace brachyterapie**

Opožděné hojení rány (dehiscence)	2/113 (1.8 %)
Zánětlivé komplikace vyžadující ATB	7/113 (6.2 %)
Přechodná Grade I radiodermatitida	6/113 (4.4 %)
Sérom	3/113 (2.7 %)

Tabulka č.9: Pozdní komplikace brachyterapie (po 3měsících po léčbě)

**Pozdní komplikace brachyterapie**

<b>RTOG/EORTC kůže</b>	
Grade 0	69/113 (61.0 %)
Grade 1	36/113 (31.9 %)
Grade 2	8/113 (7.1 %)
Grade 3	0
<b>RTOG/EORTC podkoží</b>	
Grade 0	88/113 (77.9 %)
Grade 1	20/113 (17.7 %)
Grade 2	5/113 (4.4 %)
Grade 3	0
<b>Symetrie</b>	
Symetrie	94/113 (83.2 %)
Minimální rozdíl	10/113 (8.8 %)
Zřetelný rozdíl	9/113 (8.0 %)
Výrazný rozdíl	0
<b>Hyperpigmentace</b>	
Neviditelná	109/113 (96.4 %)
Mírně viditelná	4/113 (3.6 %)
Zřejmá	0
Výrazná	0
<b>Známky po katetrech</b>	
Neviditelné	88/113 (77.8 %)
Mírně viditelné	24/113 (21.2 %)
Zřejmé	1/113 (1 %)
Výrazné	0
<b>Teleangiektázie kůže</b>	
Neviditelné	102/113 (90.4 %)
Mírně viditelné	8/113 (7 %)
Zřejmé	3/113 (2.6 %)
Výrazné	0

RTOG/EORTC= Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer

U pacientek, které byly sledované minimálně 24 měsíců jsme hodnotili kosmetický výstup pomocí dotazníku spokojenosti s kosmetickým efektem (tabulka č. 10). Jednalo se celkem o 89 pacientek s dostatečnou dobou léčebného sledování ( $\geq 2$  roky). Tento dotazník nezávisle na sobě vyplňoval ošetřující lékař, zdravotní sestra přítomná v ambulanci při vyšetření a samotné pacientky.

Tabulka č.10: Kosmetický výstup u 89 pacientek s dobou sledování  $\geq 24$  měsíců

<b>Kosmetický výstup</b>	<b>Lékař</b>	<b>Zdravotní sestra</b>	<b>Pacientka</b>
<b>Excellent</b>	69/89 (71 %)	58/89 (65 %)	65/89 (73 %)
<b>Good</b>	19/89 (21 %)	24/89 (27 %)	23/89 (26 %)
<b>Fair</b>	7/89 (8 %)	7/ 89 (8 %)	1/89 (1 %)
<b>Poor</b>	0	0	0



## 9.2 Výsledky brachyterapie penisu

Medián sledování našich pacientů byl 92 měsíců (3,7 – 219), za tuto dobu se celkem u 7 z 28 pacientů objevila recidiva na glans penis (25 %), medián doby do recidivy byl 39 měsíců (7-98). U šesti pacientů byla následně provedena parciální amputace penisu, další recidiva již nebyla, všichni pacienti, kteří tuto léčbu podstoupili, jsou dosud naživu bez známek onemocnění. U jednoho pacienta s lokální recidivou došlo k úmrtí na nádorovou duplicitu (jednalo se o histologicky verifikovaný karcinom plic). U dalšího pacienta došlo k relapsu ve spádových lymfatických uzlinách, byla provedena lymfadenektomie a pooperační radioterapie, pacient je nadále sledován bez známek recidivy primárního onemocnění.

Pacienti, kteří podstupovali HDR brachyterapii, tuto léčbu snášeli velmi dobře, u nikoho nemuselo dojít k přerušení terapie. Z celkového počtu 28 pacientů v současné době žije 24, u jednoho pacienta došlo k úmrtí na již zmiňovaný duplicitní karcinom plic, u jednoho pacienta se rozvinulo kardiální selhání, další dva pacienti také zemřeli na interní komorbidity.

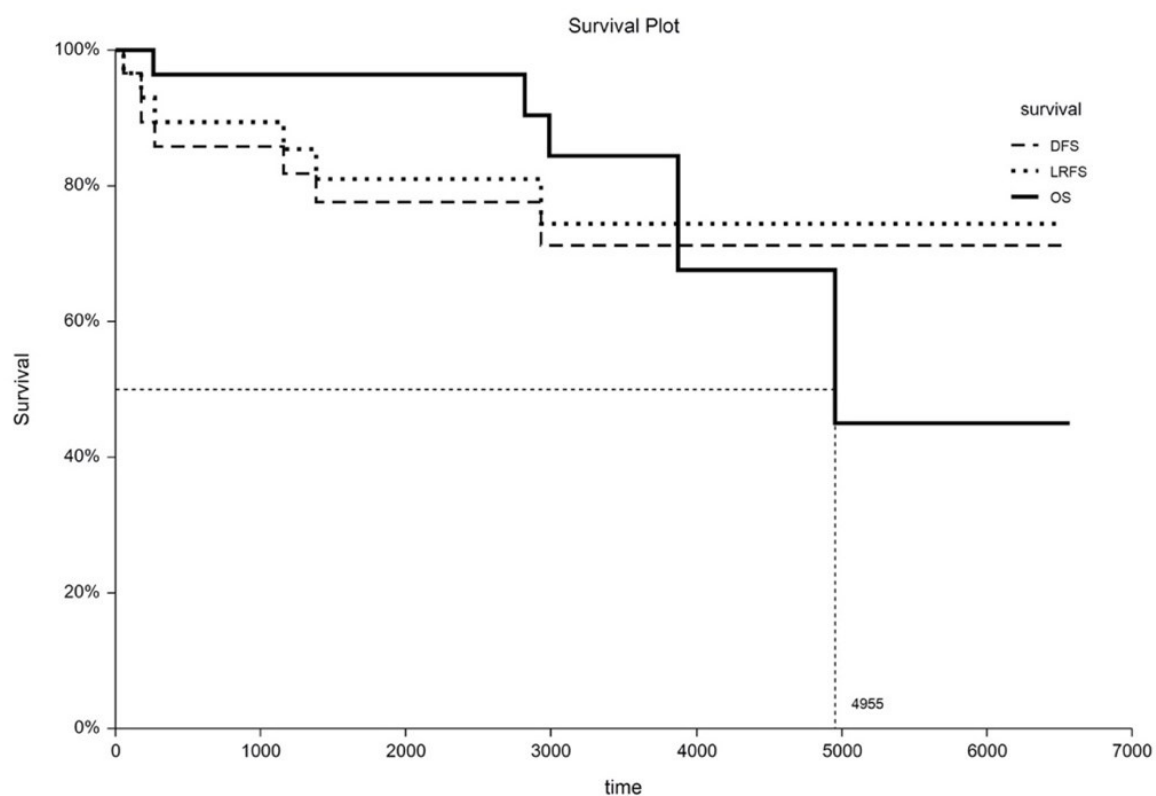
Akutní radiační reakce nejčastěji zastupovala mukositida 2. stupně, která se běžně zhojila do 8 týdnů od ukončení terapie, mezi pozdními reakcemi dominovaly především teleangiektázie 1.stupně (celkem 7 pacientů), u dvou pacientů se rozvinula uretrální stenóza, jeden pacient musel podstoupit parciální amputaci penisu pro postradiační vřed. Na obrázku č. 19 je zachycen kosmetický efekt po léčbě brachyterapií.

Obrázek č.19: Kosmetický efekt po léčbě



Celkem 20 pacientů má dosud zachovalý penis (71 %), sexuálně aktivním životem dle dotazování žije 19 z nich, všichni na základě dotazníkového hodnocení popisují svůj sexuální život i stupeň sexuální satisfakce za stejné jako před léčbou. V souboru našich pacientů vyšlo pětileté celkové přežití 96,4 % (95 % CI: 89,6 -100,0 %), pětileté přežití bez známek recidivy 77,7 % (95 % CI: 61,8 -93,5 %) a pětileté přežití bez lokální recidivy 81,1 % (95 % CI: 66 - 96,1 %). Žádný pacient nezemřel na karcinom penisu.

Graf 2: Kaplan – Meirové křivky přežití



## 10 Diskuse

### 10.1 Diskuse k brachyterapii prsu

APBI (akcelerovaná parciální iradiace prsu) je prověřená technika ozařování, která se využívá u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu a vhodnou finální histologií.

APBI technikou multikatetrové intersticiální brachyterapie (MIB APBI) je léčebnou metodou, kdy se provádí zavádění brachyterapeutických vodičů do kavity nádoru. Běžně se tento výkon prováděl až za několik týdnů od chirurgického zákroku, důvodem byla snaha vyhnout se komplikacím s hojením rány a také čekání na finální histologii. Vzhledem k poměrně dlouhé prodlevě mezi operací a následnou brachyterapií jsme na našem pracovišti začali zavádět brachyterapeutické vodiče již přímo během chirurgického zákroku ihned po odstranění nádorového ložiska a exstirpaci sentinelové lymfatické uzliny. Cílem bylo celkové zkrácení doby terapie a možnost přímé vizuální kontroly kavity tumoru radiačním onkologem při zavádění katetrů. Samotná brachyterapie byla zahajována přibližně 5-6. den po chirurgickém výkonu, kdy jsme již měli zhodnocenou finální histologii.

Při zavádění brachyterapeutických vodičů do kavity tumoru perioperačně ještě není známá finální histologie, proto u některých pacientek dochází k tomu, že se ve finální histologii objeví nepříznivý prognostický faktor a APBI nemůže být provedena. Zavedené katetry však velmi dobře poslouží k podání boostu do nádorové kavity v kombinaci s WBI. Mezi kontraindikace MIB APBI patří například průkaz pozitivní sentinelové uzliny, multicentricita tumoru, pozitivní resekční okraje. Roli hraje také velikost celého prsu, kdy u malých prsů nemusí být bezpečné zavádění brachyterapeutických vodičů vzhledem ke krátkým vzdálenostem od pokožky či hrudní stěny ke zdroji záření. V našem souboru byla APBI provedena u 90.4 % pacientek, u ostatních bylo od této metody ustoupeno vzhledem k přítomnosti nepříznivých faktorů ve finální histologii. U těchto pacientek jsme ale již zavedené vodiče využili k aplikaci boostu na lůžko tumoru, poté se katetry odstranily a prs byl ozářen zevní radioterapií.

Mezi akutními komplikacemi léčby byly v naší studii popisované dehiscence rány u 1.8 % pacientek, infekce u 6.8 %, sérom u 2.7 % pacientek a přechodná radiodermatitida grade 1 v 4.4 % případů. Oproti tomu na jiných specializovaných pracovištích, například ve studii Strnada et al. (54), popisují grade 1.-2. radiodermatitidu v 6.6 % případů a infekce v okolí implantátů v 3.3 %. Ve studii Dolezala et al., která se zabývala perioperativní brachyterapií

jako boostu (55) se komplikace s hojením rány objevily u 4 % pacientek a akutní kožní toxicita grade I u 7 % pacientek. V obdobné studii Sharma et al. (56) byla akutní kožní toxicita verifikována v 13 % případů.

Pozdní toxicita je v naší studii v porovnání s mezinárodními výsledky obdobná. Ve studii Polgárově (57), která porovnávala zevní ozáření prsu s APBI, byla kumulativní incidence pozdních komplikací grade 2 a vyšší při 5letém sledování 27.0 % ve skupině, kde pacientky podstoupily zevní ozáření a 23.3 % ve skupině s APBI. Kumulativní riziko grade 2-3 pozdních podkožních nežádoucích účinků bylo v Polgárově studii při využití APBI 12.0 %. V porovnání s tím v naší studii byla podkožní reakce po třech měsících sledování grade 1-2 ve 22.1 % případů. Lze předpokládat, že delší dobou sledování se toto číslo zvýší.

Kosmetické zhodnocení bylo v naší studii provedeno celkem na 89 pacientkách, u kterých byla doba poléčebného sledování alespoň 24 měsíců. Excelentní a dobré výsledky byly dosaženy u 92 % pacientek dle lékaře a zdravotní sestry, při hodnocení samotnými pacientkami to bylo 99 %. Ve studii Polgara (57) mělo celkově kosmetické výsledky excelentní a dobré 90% pacientek při hodnocení lékařem a 93% při hodnocení pacientkami, což jsou obdobné výsledky, jakých bylo dosaženo i v naší studii.

Přes striktní indikační kritéria roste počet pacientek, které jsou vhodné k léčbě APBI, jedním z důvodů může být mamografický screeningový program, díky kterému jsou verifikovány pacientky v časném stádiu onemocnění. APBI MIB se stala novou standardní terapeutickou metodou časného karcinomu prsu. V případě zavedení brachyterapeutických katetrů perioperativně dochází k větší preciznosti při zavádění katetrů vzhledem k možnosti vizuální kontroly během výkonu a také ke zkrácení celkové doby léčby pacientek.

Perioperativní MIB APBI u dobře selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu vede k velmi dobrým výsledkům léčebným i kosmetickým, dochází ke zkrácení celkové doby terapie a zvýšení lokální kontroly díky využití vizuální kontroly při zavádění brachyterapeutických vodičů.

## 10.2 Diskuse k brachyterapii penisu

U pacientů s lokalizovaným karcinomem penisu o maximálním stagingu T2, který není větší než 4 cm a nezasahuje do uretry (58), by měla být pacientům nabídnuta také nechirurgická možnost léčby tohoto onemocnění. Při chirurgické léčbě dochází k mutilujícím výkonům, které pacienta poznamenají psychicky i fyzicky, a proto pokud je to možné, měli bychom si chirurgickou léčbu rezervovat na případy recidivy původně lokalizovaného či primárně rozsáhlejšího onemocnění a zvážit možnosti orgán šetřící léčby (laser, fotodynamická terapie, lokální aplikace cytostatik, radioterapie). První možnosti jsou rezervovány pro velmi časně tumory. Zevní ozařování je spojené s dvojnásobně horší kontrolou tumoru v porovnání s brachyterapií.

Dlouhodobé dobré výsledky brachyterapie u karcinomu penisu byly prokázány ve studiích s LDR BT (59), LDR BT je v současnosti vytlačována HDR BT díky zlepšování brachyterapeutických technik, afterloadingových přístrojů i počítačového software. První výsledky HDR BT u karcinomu penisu vůbec byly publikovány našim pracovištěm v roce 2011 (46). Doposud je již publikováno více studií, které potvrzují protinádorový efekt léčby společně s nízkou toxicitou HDR BT.

Na našem pracovišti využíváme metodu s využitím dutých ocelových jehel, které se zavádějí do oblasti tumoru a fixují fixačním můstkem, což zabezpečuje stabilní geometrii implantátu. Nevýhodou je nemožnost využití plánovacího CT, jelikož ocelové jehly by tvořily artefakty znehodnocující CT zobrazení a také horší dávková kalkulace. Řešením může být využití plastových brachyterapeutických katetrů, které používají některá světová pracoviště (60) a tuto metodu od roku 2020 jsme zavedli i u nás.

V publikaci Sharmy et al. (60) byla provedena HDR BT u 14 pacientů, u 2 z nich došlo k recidivě, nebyla pozorována stenóza uretry ani nekróza měkkých tkání. Ve studii Kellas-Ślęczka porovnávací zkušenosti HDR BT z 19 center na celkem 76 pacientech došlo k lokální rekurenci v 18.4 % případů s mediánem do rekurence 24 měsíců (9-54 měsíců). Pacienti s lokální rekurencí ve většině případů podstoupili záchrannou chirurgickou léčbu, 4 pacienti tuto léčbu odmítli a byl u nich proveden druhý kurz intersticiální HDR BRT. Pětiletá a desetiletá šance na zachování penisu byla 69.5 a 66.9 %, u jednoho pacienta se rozvinula uretrální stenóza, která byla úspěšně řešena dilatací. V naší studii se lokální recidiva rozvinula celkem u 7 z 28 pacientů (25 %) s mediánem do recidivy 39 měsíců (7-98 měsíců), 6 pacientů podstoupilo záchrannou chirurgickou léčbu a doposud žijí bez známek rekurence onemocnění (poslední

pacient zemřel na duplicitní diseminovaný histologicky verifikovaný karcinom plic bez léčby pro lokální recidivu karcinomu penisu).

Mezi akutními komplikacemi se v našem souboru nejčastěji objevovala mukositida 2.stupně, která se zhojila do 8 týdnů od ukončení terapie. Z pozdních reakcí se vyskytly teleangiektázie grade 1 celkem u 7 pacientů (25 %), u dvou pacientů (7.1 %) se vyvinula uretrální stenóza úspěšně řešená dilatací. Další nežádoucí pozdní komplikací může být rozvoj postradiační nekrózy, v našem souboru se rozvinula v jednom případě, důvodem byla nízká dávková homogenita (dose homogeneity index, DHI), pacient podstoupil parciální amputaci penisu, při dalším sledování je bez známek rekurence onemocnění. Další možností léčby postradiační nekrózy je využití hyperbarické komory, což je orgán zachovávající terapie, ve studiích jsou popisovány velmi dobré terapeutické výsledky této metody (61).

V případě časného karcinomu penisu se při brachyterapii v porovnání s chirurgickou léčbou nezhoršuje celkové přežití (OS). Zachování plně funkčního orgánu se dosahuje v 70-80 % případů (v případě našeho souboru pětiletá pravděpodobnost zachování penisu byla 83 %). Navíc v případě lokálního relapsu onemocnění můžeme stále využít salvage chirurgickou léčbu provedením parciální nebo totální amputace, výsledky jsou srovnatelné s primární chirurgickou léčbou. Dle studie Crook et al. (62) je při záchranné chirurgické léčbě desetileté přežití 84-92 %. V našem souboru byla pravděpodobnost pětiletého celkového přežití 96.4 %.

Porovnání brachyterapie a chirurgické léčby bylo předmětem metaanalýzy Hasana a kol. (44). Metaanalýza zahrnovala 2178 pacientů, z nichž 1505 bylo léčeno chirurgicky a 676 brachyterapií. Zachování orgánu bylo dosaženo u 74 % pacientů léčených BT. U chirurgicky řešených pacientů ve stádiu I/II bylo pětileté celkové přežití a lokální kontrola 80 % a 86 %. U pacientů léčených pro totéž stádium brachyterapií byl pětiletý OS a lokální kontrola 79 % a 84 %. Chi-kvadrát test nedemonstroval žádný rozdíl jak pro OS tak pro LC.

Pro pacienty je důležité také poléčebné zachování sexuálních funkcí a sexuální satisfakce. V naší studii žije v současné době sexuálním životem 20 z 28 pacientů. Pacienti popisují kvalitu sexuálního prožitku a sexuální satisfakce za srovnatelnou v porovnání s obdobím před terapií. Při pravidelných kontrolách u lékaře jsou dotazováni na kvalitu jejich sexuálního prožitku. Primární chirurgická léčba může vést k psychickým obtížím pacienta vzhledem k mutilujícím výsledkům této léčby, přibližně u 40 % pacientů v důsledku toho

dochází ke zhoršení celkové kvality života, u 50 % se rozvíjí dlouhodobé psychické obtíže a až u 2/3 pacientů dochází ke snížení sexuálních funkcí v důsledku parciální nebo totální amputace penisu (63). Vzhledem k těmto důvodům je důležitá snaha o orgán zachovávající léčbu v případě lokálního karcinomu penisu.

Indikace provedení chirurgické léčby nebo ozařování by měly být hodnoceny cestou mezioborových seminářů za účasti erudovaných urologů a onkologů tak, aby pacienti měli co největší benefit z plánované léčby a aby zde vznikalo co nejmenší riziko komplikací způsobených nevhodným typem léčby.

## 11 Závěr

Karcinom prsu jako nejčastější nádorové onemocnění žen v České republice je v současné době díky fungujícímu screeningovému programu podchycováno v časnějších stádiích onemocnění, kdy máme více terapeutických možností. U časného karcinomu prsu jsme studovali efekt akcelerované parciální iradiace pomocí techniky MIB APBI.

V rámci naší studie jsme hodnotili lokální kontrolu takto ozařovaných pacientek. Tato metoda má velmi dobré kosmetické výsledky u většiny pacientek s minimálním množstvím komplikací a velmi malé riziko rekurence onemocnění, jak dokládají i studie z jiných pracovišť. Využití techniky zavádění brachyterapeutických vodičů perioperačně vede ke zkrácení celkové doby léčby a k vyšší preciznosti ozáření.

Perioperativní HDR MIB APBI je u selektovaných pacientek s časným karcinomem prsu vhodná léčba, která zkracuje celkovou dobou terapie, umožňuje precizní aplikaci afterloadingových katetrů pod vizuální kontrolou a má výborné kosmetické výsledky bez negativního vlivu na kontrolu nádoru.

Karcinom penisu je na druhé straně v České republice vzácným onemocněním. Na našem souboru pacientů s časným karcinomem penisu jsme dokázali, že primární brachyterapie může zachovat penis až ve  $\frac{3}{4}$  případů a tím i zlepšovat kvalitu života pacientů, vést k udržení sexuálních funkcí a sexuální satisfakce a také lepšího psychického rozpoložení než parciální či totální amputace penisu, a to bez negativního vlivu na celkové přežití.

Chirurgická léčba může být v časných stádiích onemocnění zvolena až jako záchranná léčba při lokální rekurenci onemocnění, přičemž nedochází ke zhoršení celkového přežití pacientů takto léčených, což je důležitý poznatek.

HDR BT penisu je velmi slibnou orgán zachovávající léčbou u vybraných pacientů s časným karcinomem penisu. Rozhodnutí o indikaci chirurgické nebo nechirurgické léčby by mělo součástí mezioborových indikačních seminářů tak, aby byla zvolena co nevhodnější léčba pro každého pacienta.

Brachyterapie všeobecně má své místo v léčbě různých nádorových onemocnění, její efektivita a bezpečnost byla publikována v mnoha studiích na mezinárodní úrovni. Rozvoj nových terapeutických možností vede ke zlepšování výsledků a snížení nežádoucích účinků léčby, využití HDR brachyterapie u časného karcinomu prsu a penisu vede k velmi dobrým výsledkům kosmetickým a dobré lokální kontrole a nízkému riziku rekurence onemocnění.



Vyvíjení nových léčebných metod má v tomto směru velký význam pro všechny nové potenciální pacienty, kteří by mohli z těchto léčebných metod nadále profitovat.

## 12 Seznam použité literatury

1. Novotný Jan, Vitek Pavel, Kleibl Zdeněk. Onkologie v klinické praxi. Roč. 2019. Mladá fronta a.s., 2019.
2. <https://www.svod.cz/analyse.php?modul=incmor#>, [cit.2.6.2021]
3. Prausová Jana. Karcinom prsu – problém i v 21. století. *Interní Medicína*. 2010(12(1): 26-32).
4. Lagendijk M, van Maaren MC, Saadatmand S, Strobbe LJA, Poortmans PMP, Koppert LB, et al. Breast conserving therapy and mastectomy revisited: Breast cancer-specific survival and the influence of prognostic factors in 129,692 patients: BCT and mastectomy revisited. *Int J Cancer*. 1. leden 2018;142(1):165–75.
5. Walker S, Hyde C, Hamilton W. Risk of breast cancer in symptomatic women in primary care: a case–control study using electronic records. *Br J Gen Pract*. prosinec 2014;64(629):e788–93.
6. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol*. červen 2017;48:140–6.
7. Redaniel MT, Martin RM, Ridd MJ, Wade J, Jeffreys M. Diagnostic Intervals and Its Association with Breast, Prostate, Lung and Colorectal Cancer Survival in England: Historical Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink. Metze K, editor. *PLOS ONE*. 1. květen 2015;10(5):e0126608.
8. Mahdavi M, Nassiri M, Kooshyar MM, Vakili-Azghandi M, Avan A, Sandry R, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *J Cell Physiol*. 14. prosinec 2018;jcp.27464.

9. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1).
10. Lee A, Moon B-I, Kim TH. BRCA1/BRCA2. Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies. *Ann Lab Med*. 1. březen 2020;40(2):114–21.
11. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, Frebourg T, Garber JE, Greer M-LC, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 1. červen 2017;23(11):e38–45.
12. Büchler Tomáš a kol. Speciální onkologie. Maxdorf s r. o.; 2020.
13. Michaud LB, Buzdar AU. Complete Estrogen Blockade for the Treatment of Metastatic and Early Stage Breast Cancer: *Drugs Aging*. duben 2000;16(4):261–71.
14. Svoboda Tomáš. Antracykliny v léčbě karcinomu prsu: pro a proti. *Onkologie*. 2010(4(2)):110–4.
15. Moo T-A, Sanford R, Dang C, Morrow M. Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin*. červenec 2018;13(3):339–54.
16. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 15. březen 2001;344(11):783–92.
17. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, Maass N, Cufer T, de Jongh FE, et al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study. *J Clin Oncol*. 20. duben 2009;27(12):1999–2006.

18. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, Finn R, Yang G, Rahmeh M, et al. Activity of the Dual Kinase Inhibitor Lapatinib (GW572016) against HER-2-Overexpressing and Trastuzumab-Treated Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 1.únor 2006;66(3):1630–9.
19. Chung C, Lam MSH. Pertuzumab for the treatment of human epidermal growth factor receptor type 2-positive metastatic breast cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 15. září 2013;70(18):1579–87.
20. Lord CJ, Ashworth A. Targeted therapy for cancer using PARP inhibitors. *Curr Opin Pharmacol.* srpen 2008;8(4):363–9.
21. Wedam SB, Low JA, Yang SX, Chow CK, Choyke P, Danforth D, et al. Antiangiogenic and Antitumor Effects of Bevacizumab in Patients With Inflammatory and Locally Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 10. únor 2006;24(5):769–77.
22. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf). [cit.5.6.2021]
23. Modrá kniha České onkologické společnosti. 27. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2021.
24. Polgár C, Major T, Fodor J, Sulyok Z, Somogyi A, Lövey K, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: 12-year update of a prospective clinical study. *Radiother Oncol.* březen 2010;94(3):274–9.
25. Pohanková D, Sirák I, Jandík P, Kašáova L, Grepl J, Motyčka P, et al. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy—A feasibility study. *Brachytherapy.* listopad 2018;17(6):949–55.
26. Kauer-Dorner D, Berger D. The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Breast Care.* 2018;13(3):157–61.
27. Montes Cardona CE, García-Perdomo HA. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Pública.* 2017;1–10.

28. Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. srpen 2011;22(8):1097–110.
29. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, Bosch FX, Halperin DT, Waskett JH, et al. The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol*. 2011;2011:1–21.
30. Morrison B. Risk Factors and Prevalence of Penile Cancer. *West Indian Med J* 21.,2018
31. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann K-P, Protzel C. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. *Dtsch Aerzteblatt* 10.3238/arztebl.2018.0646
32. Pohanková, Denisa, Sirák, Igor, Kašaová, Linda. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem jako orgán šetřící léčba u časného karcinomu penisu. *Ces Urol* 2020 242 132–140. 2020.
33. Uroweb.org. Penile cancer. European Association of Urology. [online]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>, [cit.25.6.2021]
34. Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int*. září 2006;98(3):532–6.
35. Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ, et al. Conservative Surgery for Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Resection Margins and Long-Term Oncological Control. *J Urol*. září 2012;188(3):803–8.
36. Pohanková, Denisa. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stádií karcinomu penisu. *Klin Onkol*. 2019(32 (1)):52–7.
37. <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/chirurgicka-lecba-nadoru-penisu-483703>, [cit.25.6.2021]

38. Hora M, Pizinger K, Bursa V, Sviták M, Stránský P, Eret V, et al. Glansectomie v léčbě karcinomu penisu. *Ces Urol.* 2011(15 (1)):15–23.
39. Morelli G, Pagni R, Mariani C, Campo G, Menchini-Fabris F, Minervini R, et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res.* září 2009;21(5):311–4.
40. Perdonà S, Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Gallo L, Damiano R, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: A comparative study. *Urology.* prosinec 2005;66(6):1282–6.
41. Korzeniowski MA, Crook JM. Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer. *Transl Androl Urol.* říjen 2017;6(5):855–67.
42. Azrif M, Logue JP, Swindell R, Cowan RA, Wylie JP, Livsey JE. External-beam Radiotherapy in T1-2 N0 Penile Carcinoma. *Clin Oncol.* květen 2006;18(4):320–5.
43. Sarin R, Norman AR, Steel GG, Horwich A. Treatment results and prognostic factors in 101 men treated for squamous carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol.* červenec 1997;38(4):713–22.
44. Hasan S, Francis A, Hagenauer A, Hirsh A, Kaminsky D, Traughber B, et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy.* červenec 2015;14(4):517–24.
45. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: Technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy.* duben 2010;9(2):151–8.
46. Petera J, Sirák I, Kašaová L, Mačingová Z, Paluska P, Zouhar M, et al. High-dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma—First experience. *Brachytherapy.* březen 2011;10(2):136–40.

47. Hakenberg OW, Nippgen JBW, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. *BJU Int.* prosinec 2006;98(6):1225–7.
48. Xu J, Li G, Zhu SM, Cai QL, Wang Z, Yang X, et al. Neoadjuvant docetaxel, cisplatin and ifosfamide (ITP) combination chemotherapy for treating penile squamous cell carcinoma patients with terminal lymph node metastasis. *BMC Cancer.* prosinec 2019;19(1):625.
49. Šlampa P. *Radiační Onkologie.* Praha, Galén; 2007.
50. Barrett Ann, Dobbs Jane, Morris Stephen. *Practical Radiotherapy Planning.* Roč. 2009. London: Hodder Arnold, an Hachette UK Company;
51. Jurga Ľudovít M. *Klinická a radiačná onkológia.* 1. Roč. 2010.
52. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol.* březen 1995;31(5):1341–6.
53. Cambeiro M, Martinez-Regueira F, Rodriguez-Spiteri N, Olartecoechea B, Insausti LP, Elizalde A, et al. Multicatheter breast implant during breast conservative surgery: Novel approach to deliver accelerated partial breast irradiation. *Brachytherapy.* červenec 2016;15(4):485–94.
54. Strnad V, Hildebrandt G, Pötter R, Hammer J, Hindemith M, Resch A, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: 5-Year Results of the German-Austrian Multicenter Phase II Trial Using Interstitial Multicatheter Brachytherapy Alone After Breast-Conserving Surgery. *Int J Radiat Oncol.* květen 2011;80(1):17–24.
55. Dolezel M, Stastny K, Odrázka K, Vanasek J, Kohlova T, Dvorakova D, et al. Perioperative interstitial CT-based brachytherapy boost in breast cancer patients with breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Neoplasma.* 2012;59(05):494–9.

56. Daya Nand Sharma, SVS Deo, Goura Kisor Rath, Nootan Kumar Shukla, Sanjay Thulkar, Renu Madan, et al. Perioperative high-dose-rate interstitial brachytherapy boost for patients with early breast cancer. *Tumori*, <https://doi.org/10.1700/1377.15310>
57. Polgár C, Ott OJ, Hildebrandt G, Kauer-Dorner D, Knauerhase H, Major T, et al. Late side-effects and cosmetic results of accelerated partial breast irradiation with interstitial brachytherapy versus whole-breast irradiation after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: 5-year results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* únor 2017;18(2):259–68.
58. Crook JM, Haie-Meder C, Demanes DJ, Mazon J-J, Martinez AA, Rivard MJ. American Brachytherapy Society–Groupe Européen de Curiethérapie–European Society of Therapeutic Radiation Oncology (ABS-GEC-ESTRO) consensus statement for penile brachytherapy. *Brachytherapy.* květen 2013;12(3):191–8.
59. Feldman AS, McDougal WS. Long-Term Outcome of Excisional Organ Sparing Surgery for Carcinoma of the Penis. *J Urol.* říjen 2011;186(4):1303–7.
60. Sharma DN, Joshi NP, Gandhi AK, Haresh KP, Gupta S, Julka PK, et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for T1–T2-stage penile carcinoma: Short-term results. *Brachytherapy.* září 2014;13(5):481–7.
61. Gomez-Iturriaga A, Crook J, Evans W, Saibishkumar EP, Jezioranski J. The efficacy of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of medically refractory soft tissue necrosis after penile brachytherapy. *Brachytherapy.* listopad 2011;10(6):491–7.
62. Crook J. Radiation Therapy for Cancer of the Penis. *Urol Clin North Am.* srpen 2010;37(3):435–43.
63. Maddineni SB, Lau MM, Sangar VK. Identifying the needs of penile cancer sufferers: A systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. *BMC Urol.* prosinec 2009;9(1):8.



## 13 Přílohy

### DOTAZNÍK APBI

Jméno:

datum:

#### Časné komplikace:

Reoperace pro + okraje

Reopreace v důsledku krvácení

Krvácení bez reoperace

Dehiscence rány nebo nekróza

Infekce

Kožní toxicita (RTOG):

Grade 0: žádná

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

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

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

Grade 4: ulcerace, krvácení, nekróza

#### Pozdní komplikace:

Sérom,

Symptomatická tuková nekróza

Bolest v prsu

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

*Symetrie:*

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

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

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

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

*Hyperpigmentace:*

**Excellent** (0 bodů, hyperpigmentace není patrná)

**Good** (1 bod, lehce viditelná)

**Fair** (2 body, zřetelná)

**Poor** (3 body, výrazná)

*Jizvičky po brachyterapeutických kateterech:*

**Excellent** (0 bodů, nejsou patrné)

**Good** (1 bod, lehce viditelné)

**Fair** (2 body, zřetelné)

**Poor** (3 body, výrazné)

*Kožní teleangiektázie*

**Excellent** (0 bodů, nejsou patrné)

**Good** (1 bod, lehce viditelné)

**Fair** (2 body, zřetelné)

**Poor** (3 body, výrazné)

*Kožní - Podkožní atrofie nebo fibróza:*

**Excellent** (0 bodů, nejsou patrné)

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

**Fair** (2 body, zřetelné, RTOG 3)

**Poor** (3 body, výrazné, RTOG 4)

RTOG/EORTC late toxicity criteria:

Kůže:

Grade 0: žádná

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

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

Grade 3: výrazná atrofie, výrazné angiektázie

Grade 4: ulcerace

Podkoží:

Grade 0: žádná

Grade 1: Lehké ztužení kůže a ztráta podkožního tuku

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

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

Grade 4: Nekróza

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

**Excellent:** 0

*Good* 1 – 2

*Fair* 3-4

*Poor* 5 – 6

**Kosmetický efekt (Wazer):**

Hodnocení s minimálním FU 24 m

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

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

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

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

**Poor:** výrazná distorze, edém, fibróza, závažná hyperpigmentace.