

UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové

Intersticiální brachyterapie prsu a penisu

Denisa Pohanková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program: Klinická onkologie a radioterapie

Hradec Králové

2021

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Klinická onkologie a radioterapie na Klinice onkologie a radioterapie Lékařské fakulty v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Denisa Pohanková, Klinika onkologie a radioterapie FNHK

Školitel: prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D, Klinika onkologie a radioterapie FNHK

Oponenti: doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Onkologická klinika, FN Olomouc

doc. MUDr. Jakub Cvek, Ph.D., Klinika onkologická, FN Ostrava

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR dne v od hod.

(bude doplněno po vyhlášení termínu, místa a času)

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 134).

Prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.

Předseda komise pro obhajoby disertačních prací

v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie

Garant studijního programu

Obsah:

1	<u>SOUHRN</u>	4
2	<u>SUMMARY</u>	5
3	<u>ÚVOD DO PROBLEMATIKY</u>	6
4	<u>KARCINOM PRSU</u>	7
4.1	<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	7
4.2	<u>KLINICKÉ PŘÍZNAKY</u>	7
4.3	<u>DIAGNOSTICKÝ POSTUP</u>	7
4.4	<u>BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PRSU</u>	8
5	<u>KARCINOM PENISU</u>	8
5.1	<u>EPIDEMIOLOGIE</u>	8
5.2	<u>DIAGNOSTICKÝ POSTUP</u>	8
5.3	<u>BRACHYTERAPIE V LÉČBĚ KARCINOMU PENISU</u>	9
6	<u>BRACHYTERAPIE</u>	9
6.1	<u>HISTORIE BRACHYTERAPIE</u>	9
6.2	<u>AUTOMATICKÉ AFTERLOADINGOVÉ PŘÍSTROJE</u>	10
6.3	<u>LDR BRACHYTERAPIE</u>	10
6.4	<u>HDR BRACHYTERAPIE</u>	10
6.4.1	<u>Klinické využití HDR brachyterapie</u>	11
6.4.2	<u>LDR versus HDR brachyterapie</u>	11
7	<u>CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE</u>	11
8	<u>MATERIÁL A METODIKA</u>	11
8.1	<u>BRACHYTERAPIE PRSU</u>	11
8.1.1	<u>Soubor pacientů</u>	11
8.1.2	<u>Chirurgická léčba a brachyterapie</u>	12
8.1.3	<u>Zhodnocení kosmetického efektu a statistické parametry</u>	13
8.2	<u>BRACHYTERAPIE PENISU</u>	13
8.2.1	<u>Soubor pacientů</u>	13
8.2.2	<u>Brachyterapie</u>	14
9	<u>VÝSLEDKY</u>	14
9.1	<u>VÝSLEDKY BRACHYTERAPIE PRSU</u>	14
9.2	<u>VÝSLEDKY BRACHYTERAPIE PENISU</u>	16
10	<u>DISKUSE</u>	17
10.1	<u>DISKUSE K BRACHYTERAPII PRSU</u>	17
10.2	<u>DISKUSE K BRACHYTERAPII PENISU</u>	18
11	<u>ZÁVĚR</u>	20
12	<u>POUŽITÁ LITERATURA</u>	21
13	<u>PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA</u>	24

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 primární 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 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 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 zachovalým penisem, sexuálně aktivně 19 z nich. Čtyři pacienti zemřeli (1 na duplicitní tumor plíce, 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 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 Úvod do problematiky

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, tumorů 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. Vykazuje 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 zde 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 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, časné 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, za posledních 45let vzrostla přibližně trojnásobně (1). V roce 2017 bylo hlášeno v České republice 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. Průměrný věk diagnózy karcinomu prsu je 50-70 let.

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) (2).

4.2 Klinické příznaky

V případě vstupně symptomatického onemocnění přichází nejčastěji pacientka k lékaři s hmatnou bulkou na prsu (3), 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 %) (4). 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 (5). 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) (6).

4.3 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, případně 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.

4.4 Brachyterapie v léčbě karcinomu prsu

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 (7). 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 svazkem), balónková brachyterapie (MammoSite), nebo multikatetrová intersticiální brachyterapie (MIB) (8). 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 exstirpaci sentinelové uzliny. Následně se zavádějí duté ocelové jehly nebo plastové trubičky do oblasti lůžka po 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 rozestupem 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 (9).

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. 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. Přibližně 70 % diagnostikovaných karcinomů je ve stádiu I nebo II. 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 (10).

5.2 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 (11).

5.3 Brachyterapie v léčbě karcinomu penisu

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 %) (12).

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.

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 (13). 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 záření 2x denně s minimálním rozestupem 6 hodin mezi jednotlivými frakcemi. Doporučená dávka je 30-54 Gy (14).

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 rozkvětu 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 se 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 (15).

6.2 Automatické afterloadingové přístroje

Přístroje na HDR a LDR BT 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 ozaření cílené tkáně. Tímto způsobem dochází k eliminaci radiační zátěže pro ošetřující personál (16).

6.3 LDR brachyterapie

Při LDR brachyterapii 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 je v rozmezí 24–168 hodin, nejčastěji se při LDR BT využívá jako radionuklid cesium (Cs-137) (16).

6.4 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, plíc 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 (16).

6.4.1 *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 také při cévních restenózách díky zářením indukované inhibici neointimální proliferace, tento výkon se provádí jednorázově a bezprostředně navazuje na angioplastiku (16).

6.4.2 *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 brachyterapie 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 ambulantních ozáření u většiny indikovaných pacientů, kdy pacient nemusí setrvat po celou dobu ozařování v nemocničním zařízení (16).

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 **Materiál a metodika**

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, scintigrafie, všechny pacientky podepsaly informovaný souhlas před zahájením samotné léčby.

Tabulka č. 1: Nádorové charakteristiky souboru patientek

Medián sledování (měsíce)	39 \pm 18 SD (3.3-72.3)
Medián věku (roky)	67 \pm 5.8 SD (54-83)
Průměrná velikost nádoru (mm)	10.0 \pm 4.9 SD (2.0-35.0)
Grading (%):	
G1	58
G2	61
G3	6
Průměrná hodnota Ki67	15.0 \pm 8.6 SD (2-60)
Lokalizace:	
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 \pm 3.1 SD (0.1-15.0)
Histologický podtyp (%):	
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.

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 patientek, 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 Hradec 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 a 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.

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 2 roky byla hodnocena také pozdní toxicita, podle Radiation Therapy Oncology Group/ European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) (17). 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. 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 (1 bod), fair (2 body) a poor (3 body) podle systému, který byl užil Cambeiro et al. (18)

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, Keyville, Utah).

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

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 anestézií, výkon trvá přibližně 20–30 minut. Před procedurou byly všem pacientům preventivně podány nitrožilně kortikoidy k prevenci potenciálního pooperačního 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).

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 rozstupem 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.

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 lymfangioinvaze, 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 podání 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, $p < 0,00001$).

V tabulce č.2 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.3, tyto komplikace se vyskytovaly maximálně v jednotkách procent. Pozdní komplikace hodnocené po 3 měsících po léčbě jsou vyznačeny v tabulce č.4.

Tabulka č.2: Charakteristiky aplikací brachyterapie

Charakteristiky brachyterapeutických aplikací	
Charakteristika	n (počet), SD = standardní odchylka
Medián počtu katetrů	13 ± 3 SD (4, 19)
Medián počtu rovin	3 ± 1 (1-4)
Průměr V100 (cm ³)	51.5 ± 29.6 SD (9.9-153.6)
Průměr V150 (cm ³)	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)

Tabulka č.3: 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.4: Pozdní komplikace brachyterapie (po 3měsících po léčbě)

Pozdní komplikace brachyterapie	
RTOG/EORTC kůže	
Grade 0	69/113 (61.0 %)
Grade 1	36/113 (31.9 %)
Grade 2	8/113 (7.1 %)
Grade 3	0
RTOG/EORTC podkoží	
Grade 0	88/113 (77.9 %)
Grade 1	20/113 (17.7 %)
Grade 2	5/113 (4.4 %)
Grade 3	0

Symetrie	
Symetrie	94/113 (83.2 %)
Minimální rozdíl	10/113 (8.8 %)
Zřetelný rozdíl	9/113 (8.0 %)
Výrazný rozdíl	0
Hyperpigmentace	
Neviditelná	109/113 (96.4 %)
Mírně viditelná	4/113 (3.6 %)
Zřejmá	0
Výrazná	0
Známky po katetrech	
Neviditelné	88/113 (77.8 %)
Mírně viditelné	24/113 (21.2 %)
Zřejmé	1/113 (1 %)
Výrazné	0
Teleangiektázie kůže	
Neviditelné	102/113 (90.4 %)
Mírně viditelné	8/113 (7 %)
Zřejmé	3/113 (2.6 %)
Výrazné	0

U pacientek, které byly sledované minimálně 24 měsíců jsme hodnotili kosmetický výstup pomocí dotazníku spokojenosti s kosmetickým efektem (tabulka č.5). Jednalo se celkem o 89 pacientek s dostatečnou dobou léčebného sledování. Tento dotazník nezávisle na sobě vyplňoval ošetřující lékař, zdravotní sestra přítomná v ambulanci při vyšetření a samotné pacientky.

Tabulka č.5: Kosmetický výstup u 89 pacientek s dobou sledování \geq 24měsíců

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

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.

10 Diskuse

10.1 Diskuse k brachyterapii prsu

APBI (akcelerovaná parciální iradiace prsu) je prověřená technika ozařování, která se využívá u dobře selektovaných patientek 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 k tomuto výkonu docházelo 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 patientek 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 % patientek, u ostatních bylo od této metody ustoupeno vzhledem k přítomnosti nepříznivých faktorů ve finální histologii. U těchto patientek 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 % patientek, infekce u 6.8 %, sérom u 2.7 % patientek a přechodná radiodermatitida grade 1 v 4.4 % případů. Oproti tomu na jiných specializovaných pracovištích, například ve studii Strnada et al. (19) popisují grade 1.-2. radiodermatitidu v 6.6 % případů a infekce v okolí implantátů v 3.3 %. Ve studii Dolezala et al.(20), která se zabývala perioperativní brachyterapií jako boostu se komplikace s hojením rány objevily u 4 % patientek a akutní kožní toxicita

grade I u 7 % pacientek. V obdobné studii Sharma et al. (21) byla akutní kožní toxicita pozorována v 13 % případů.

Pozdní toxicita je v naší studii v porovnání s mezinárodními výsledky obdobná. Ve studii Polgara (22), 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 Polgarově 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 (22) 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 se dosahuje 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 onkologickým i kosmetickým a dochází ke zkrácení celkové doby léčby při zachované kontrole nádorového onemocnění.

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 (23), 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 v různých studiích s LDR BT (24). 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 naším pracovištěm v roce 2011 (13). 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 (25) a tuto metodu od roku 2020 jsme zavedli i u nás.

V publikaci Sharmy et al. (25) byla provedena HDR BT u 14 pacientů, u 2 z nich došlo k recidivě, nebyla verifikována 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 BT. 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), 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 (26).

V případě časného karcinomu penisu se při brachyterapii v porovnání s chirurgickou léčbou nezhoršuje celkové přežití (OS). Zachování plně funkčního orgánu 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.(27) 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. (12). 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 5letý 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 (28). 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 porovnávali 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 již 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 dobu 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, dobré lokální kontrole a nízkému riziku rekurence onemocnění. Využití nových léčebných metod má v tomto směru velký význam pro všechny nové potenciální pacienty, kteří by mohli z těchto léčebných metod nadále profitovat.

12 Použitá literatura

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. 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.
4. 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 Epidemiology.* červen 2017;48:140–6.
5. 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.*
6. Prausová Jana. Karcinom prsu – problém i v 21. století. *Interní medicína.* 2010(12(1): 26-32).
7. 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. *Radiotherapy and Oncology.* březen 2010;94(3):274–9.
8. 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.
9. Kauer-Dorner D, Berger D. The Role of Brachytherapy in the Treatment of Breast Cancer. *Breast Care.* 2018;13(3):157–61.
10. Montes Cardona CE, García-Perdomo HA. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017;1–10.
11. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann K-P, Protzel C. The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. *Deutsches Aerzteblatt*
12. 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.
13. Petera J, Sirák I, Kašáová 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.

14. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: Technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*. duben 2010;9(2):151–8.
15. Šlampa P. *Radiační Onkologie*. Praha, Galén; 2007.
16. Jurga Ľudovít M. *Klinická a radiačná onkológia*. 1. Roč. 2010.
17. 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). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. březen 1995;31(5):1341–6.
18. 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.
19. 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. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. květen 2011;80(1):17–24.
20. Dolezel M, Stastny K, Odrazka 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. *neo*. 2012;59(05):494–9.
21. 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*
22. 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. *The Lancet Oncology*. únor 2017;18(2):259–68.
23. 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.
24. Feldman AS, McDougal WS. Long-Term Outcome of Excisional Organ Sparing Surgery for Carcinoma of the Penis. *Journal of Urology*. říjen 2011;186(4):1303–7.

25. 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.
26. 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.
27. Crook J. Radiation Therapy for Cancer of the Penis. *Urologic Clinics of North America*. srpen 2010;37(3):435–43.
28. 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 Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

- 1) Pohanková D., Sirák I., Jandík P., Kašarová L., Grepl J., Motyčka P., Asqar A., Paluska P., Ninger V., Bydžovská I., Kopecký V., Petera J. Accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy - A feasibility study. *Brachytherapy*, 2018, vol. 17, s. 949-955. (IF 2.23)
- 2) Novotná V, Sirák I, Pohanková D, et al. Cardiac doses of accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(4):288-295. (IF 2.899)
- 3) Sirák I, Pohanková D, Ferko A, et al. The Time Between Chemoradiation and Surgery for Rectal Carcinoma Negatively Influences Mesorectal Excision Quality. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(3):1565-1572. (IF 2.43)

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

- 1) Pohanková, D., Sirák, I., Kašarová, L., Grepl, J., Paluska, P., Louda, M., Holub L., Špaček J., Prošvic P., Petera, J. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem jako orgán šetřící léčba u časného karcinomu penisu. *Ces Urol*, 2020, 24(2), 132-140.
- 2) Pohanková D., Sirák I., Kašarová L., Grepl J., Paluska P., Louda M., Holub L., Špaček J., Prošvic P., Petera J. Brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stádií karcinomu penisu, *Klinická onkologie*, 2019, 32 (1): 52-57.
- 3) Novotná, V., Pohanková, D., J. Nežádoucí účinky chemoterapie. *Onkologie* 2020, 14(Suppl.C), 13-17.
- 4) Pohanková D, Kopecký J. Kombinovaná léčba radioterapie s checkpoint inhibitory. *Onkologie*, 2020. 14(5), 213-218.

Odborné přednášky

- 1) **12. pražské mezioborové onkologické kolokvium PragueONCO (20-22.1.2021):**
Dávky na srdce při akcelerované parciální iradiaci levého prsu technikou perioperační multikatetrové brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem. Autoři: Pohanková D., Sirák I., Petera J.,
- 2) **12. fakultní konference studentů DSP, Výukové centrum FN a LF Hradec Králové (16.10.2020):**
Cardiac doses in accelerated partial breast irradiation with perioperative multicatheter interstitial brachytherapy. Autoři: Pohanková D., Sirák I., Petera J.

- 3) **24. medzinárodná pracovná konferencia SEKCAMA (sekcia pre ca mammae) SOS SLS, Bratislava, Slovensko (6.-7.6.2019):**
Perioperační APBI technikou intersticiální multikatetrové HDR brachytherapie. Autoři: Pohanková D., Sirák I., Petera J.
- 4) **IX. ročník konference Kontroverze v onkologii, Kunětická Hora (16.-17.5.2019):**
Brachytherapie s vysokým dávkovým příkonem v léčbě časných stádií karcinomu penisu. Autoři: Pohanková D., Sirák I., Petera J.

Plakátová sdělení na odborných setkáních

- 1) **Kongres ESTRO Vídeň 2020 (28.11-1.12.2020):**
POSTER: High-dose rate brachytherapy in the treatment of early stages of penile carcinoma. Autoři: Pohanková D., Sirák I., Kašová L., Grepl J., Paluska P., Louda L., Holub L., Špaček J., Prošvic P., Petera J.

Kapitoly v monografiích:

- 1) **Nivolumab v léčbě karcinomu plic, maligního melanomu a karcinomu ledvin. Sborník kazuistik z klinické praxe:**
kazuistika: Kožní toxicita léčby nivolumabem u pacienta s maligním melanomem (Pohanková D.).
- 2) **Karcinom ovária (autoři Jindřich Fínek, Michal Zikán a kol):**
Kapitola Radioterapie karcinomu ovaríí (Sirák I., Pohanková D., Zoul Z.)

