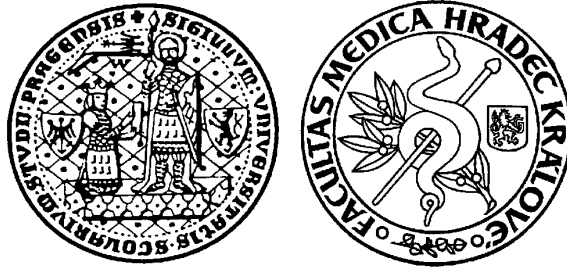


**Univerzita Karlova v Praze  
Lékařská fakulta v Hradci Králové**



**Využití simultánního integrovaného boostu v léčbě lokalizovaného karcinomu  
prostaty**

**Martin Doležel**

**Autoreferát disertační práce**

**Doktorský studijní program Klinická onkologie a radioterapie**

**Hradec Králové**

**2010**

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

Autor: MUDr.Martin Doležel  
Onkologické centrum  
Pardubická krajská nemocnice a.s., Multiscan s.r.o.  
Kyjevská 44  
Pardubice 532 03

Školitel: Doc.MUDr.Karel Odrážka, Ph.D.  
Onkologické centrum  
Pardubická krajská nemocnice a.s., Multiscan s.r.o.  
Kyjevská 44  
Pardubice 532 03

Oponenti: jména se všemi tituly včetně uvedení pracoviště

*Prostor pro doplnění místa konání a termínu obhajoby (4-6 cm k následujícímu textu) – doplní student po stanovení místa a termínu konání – před tiskem finálního počtu výtisků pro rozeslání.*

S disertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy v Praze, Šimkova 870, 500 38 Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof.MUDr.Jiří Petera, Ph.D.  
Předseda komise pro obhajoby disertačních prací  
v doktorském studijním programu Klinická onkologie a radioterapie

## **OBSAH**

<b>1. Obsah</b> .....	3
<b>2. Souhrn</b> .....	4
<b>3. Summary</b> .....	4
<b>4. Úvod do problematiky</b> .....	5
<b>5. Cíle dizertační práce</b> .....	5
<b>6. Materiál a metodika</b> .....	6
6.1.Soubor pacientů.....	6
6.2.Technika radioterapie.....	7
6.3.Sledování pacientů.....	8
6.4.Statistická analýza.....	8
<b>7. Výsledky</b> .....	8
7.1.Akutní toxicita.....	8
7.2.Pozdní toxicita.....	9
7.3.Biochemická kontrola.....	11
<b>8. Diskuze</b> .....	11
<b>9. Závěry</b> .....	13
<b>10. Použitá literatura</b> .....	14
<b>11. Přehled publikační činnosti</b> .....	23

## 2. SOUHRN

Cílem mé disertační práce bylo porovnat akutní a pozdní toxicitu po ozáření prostaty pomocí 3D konformní radioterapie dávkou 74 Gy s ozářením pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) dávkou 78 Gy a IMRT využívající simultánní integrovaný boost s dávkou 82 Gy.

Devadesát čtyři pacientů léčených konformní radioterapií na oblast prostaty a baze semenných váčků dávkou 74 Gy tvořilo první skupinu (3D-CRT). Druhá kohorta se skládala ze sto třiceti osmi nemocných ozářených pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou na oblast prostaty a baze semenných váčků dávkou 78 Gy (IMRT 78). Poslední skupina byla léčena pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou za využití techniky simultánního integrovaného boostu. Předepsaná dávka na oblast samotné prostaty byla 82 Gy ve 41 frakcích a na oblast semenných váčků 73,8 Gy ve 41 frakcích (IMRT/SIB 82). Pozdní toxicita byla sledována prospektivně a hodnocena podle RTOG/FC-LENT škály.

Incidence akutní gastrointestinální toxicity grade  $\geq 2$  byla pozorována u 35,1% pacientů léčených 3D-CRT, 16% ozářených IMRT 78 a 7,7% léčených IMRT/SIB 82. Akutní urogenitální toxicita grade  $\geq 2$  byla přítomna u 26,6% (3D-CRT), 33% (IMRT 78) a 30,7% (IMRT/SIB 82). Incidence pozdní gastrointestinální toxicity třetího stupně ve 3 letech byla dokumentována u 14% (3D-CRT), 5% (IMRT 78) a 2% (IMRT/SIB 82). Pozorovaný rozdíl byl statisticky signifikantní (log rank  $p=0.02$ ). Incidence pozdní genitourinární toxicity třetího stupně ve 3 letech byla přítomna u 9% (3D-CRT), 7% (IMRT 78) a 6% (IMRT/SIB 82), bez statisticky signifikantního rozdílu (log rank  $p=0.32$ ).

Simultánní integrovaný boost umožňuje při srovnání s 3D-CRT 74 eskalovat dávku do 82 Gy při současném snížení pozdní těžké gastrointestinální toxicity třetího stupně.

## 3. SUMMARY

The purpose of my doctoral thesis was to compare acute and late toxicity after three-dimensional conformal radiotherapy to the prostate to 74 Gy with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) to 78 Gy and IMRT using simultaneous integrated boost to 82 Gy.

Ninety-four patients treated with conformal radiotherapy to the prostate and base of seminal vesicles to 74 Gy represented the first group. The second group consisted of 138 patients irradiated with IMRT covering the prostate and base of seminal vesicles to 78 Gy. The last group was treated with IMRT using simultaneous integrated boost. The prescribed doses were 82 Gy and 73.8 Gy in 42 fractions to prostate and to seminal vesicles. Late toxicity was prospectively scored according to the RTOG/FC-LENT scale.

Acute gastrointestinal toxicity Grade 2 or greater occurred in 35.1% patients treated with 3D-CRT, 16% with IMRT 78 and 7.7% using IMRT/SIB 82. Acute urogenital toxicity Grade 2 or greater was presented in 26.6% (3D-CRT), 33% (IMRT 78) and 30.7% (IMRT/SIB 82). At 3 years, the estimated cumulative incidence of Grade 3 late gastrointestinal toxicity was 14% for 3D-CRT, 5% for IMRT 78 and 2% for IMRT/SIB 82. The difference became significant (log rank  $p=0.02$ ). The estimated cumulative incidence of Grade 3 late urogenital toxicity was 9% (3D-CRT), 7% (IMRT 78) and 6% (IMRT/SIB 82) without statistical differences (log rank  $p=0.32$ ).

Simultaneous integrated boost enables dose escalation up to 82 Gy with lower gastrointestinal toxicity Grade 3 in comparison with three-dimensional conformal radiotherapy up to 74 Gy.

## 4. ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Zevní radioterapie je kurativní léčebnou metodou u lokalizovaného karcinomu prostaty, která dosahuje výsledků srovnatelných s radikální prostatektomií a intersticiální brachyterapií. Předpokladem optimální účinnosti radioterapie je aplikace dostatečně vysoké dávky záření. V randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu, ve studii M.D.Anderson i redukce počtu pacientů s výskytem distančních metastáz. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování prokázala nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a přežitím.

Trojrozměrná konformní radioterapie představuje sofistikovanou techniku, při níž jsou hranice cílového objemu přizpůsobeny trojrozměrnému zobrazení objemu tumoru. Ve srovnání s konvenční technikou nabízí 3D-CRT možnost lepšího šetření zdravých tkání a vytváří tak prostor pro eskalaci dávky záření. Retrospektivní studie prokázaly velmi dobrou toleranci konformní radioterapie při standardních dávkách záření. Řada pracovišť referovala o svých zkušenostech s eskalací dávky, kdy na velkých souborech pacientů byla demonstrována přijatelná chronická toxicita při dávkách v rozmezí 75-80 Gy. Nicméně eskalace dávky pomocí 3D-CRT techniky na dávky 74-79,2 Gy byla ve všech randomizovaných studiích spojena kromě lepších výsledků i se signifikantním zvýšením chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně. Genitourinární toxicita byla přes navýšení dávky identická.

Radioterapie s modulovanou intenzitou umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření napříč svazkem. Při srovnání s 3D-CRT umožňuje IMRT dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky zejména u cílových objemů konkávního tvaru. Tyto teoretické předpoklady byly potvrzeny i v klinické praxi, kdy při radioterapii prostaty dávkou 81 Gy byla dokumentována pravděpodobnost rozvoje chronické rektální toxicity 2. stupně dva roky po léčbě významně nižší při IMRT ve srovnání s 3D-CRT (2% versus 10%,  $p < 0.001$ ). Technika simultánního integrovaného boostu přináší nové možnosti cílené eskalace dávky s výraznějším šetřením rizikových orgánů. Hypoteticky by použití této techniky u pacientů se středním a vysokým rizikem (bez prokázané infiltrace semenných váčků) mohlo dovolit suprakonvenčně eskalovat dávku na prostatu do 82 Gy bez zvýšení či dokonce se snížením chronické gastrointestinální toxicity.

## 5. CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE

Hlavním cílem mé práce bylo zhodnotit vliv techniky simultánního integrovaného boostu na akutní a pozdní toxicitu u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty léčených pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou a zvážit možnost implementace této techniky do běžné klinické praxe.

Vedlejším cílem mé práce bylo předběžně vyhodnotit vliv eskalace dávky na biochemickou kontrolu.

## 6. MATERIÁL A METODIKA

### 6.1.Soubor pacientů

Od prosince 1997 do června 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové radikálně ozářeno pro verifikovaný lokalizovaný karcinom prostaty 682 pacientů. Technika 3D-CRT byla použita u 458/682 pacientů (67%), technika IMRT u 224/682 pacientů (33%). Jelikož byla v průběhu 10 let dávka postupně pozvolna eskalována v souladu s vycházejícími studii deklarujícími dávkovou závislost karcinomu prostaty, vybrali jsme k retrospektivní komparaci skupinu 94 pacientů léčených 3D-CRT dávkou 74 Gy v 37 frakcích (3D-CRT 74) a 138 pacientů léčených IMRT dávkou 78 Gy v 39 frakcích (IMRT 78). Tito pacienti byli porovnání s výsledky léčby 52 pacientů léčenými technikou simultánního integrovaného boostu dávkou 82 Gy na oblast prostaty a 73,8 Gy na oblast semenných váčků (IMRT/SIB 82).

Všichni pacienti absolvovali před zahájením léčby fyzikální vyšetření včetně palpce prostaty (DRE), odběr PSA, histologické vyšetření včetně GS, CT malé pánve, techneciový scan skeletu (99-mTc) a transrektální ultrazvukové vyšetření (TRUS). Na základě těchto vyšetření byli dle National Comprehensive Cancer Network guidelines pacienti rozděleni podle míry rizika relapsu do 3 skupin. Hormonální léčba byla vždy prováděna u pacientů s vysokým rizikem. Nemocným léčeným v éře IMRT byla forma individualizována dle hodnoty GS. Pacienti ve vysokém riziku s nízkým GS byli léčeni formou neoadjuvantní hormonální blokády (LHRH analog + antiandrogen 2 měsíce před a v průběhu ozáření), pacienti s vysokým GS (8-10) byli léčeni dlouhodobou ablací androgenů (bilaterální orchiektomie či LHRH analog po dobu 2-3 let) [Tab 1].

Tabulka 1. Charakteristika souboru pacientů

	<b>3D CRT 74 Gy</b>	<b>IMRT 78 Gy</b>	<b>IMRT (SIB) 82 Gy</b>
<b>Počet pacientů</b>	94	138	52
<b>Věk</b>	70 let (53 – 80)	71,4 let (52 – 84)	71,8 let (52 – 80)
<b>Stádium</b>			
T1	0	13 (9,4%)	3 (5,8%)
T2	0	63 (45,7%)	12 (23,1%)
T3	94 (100%)	62 (44,9%)	37 (71,1%)
<b>GS</b>			
2-6	21 (22,3%)	98 (71%)	32 (61,5%)
7	21 (22,3%)	28 (20,3%)	12 (23,1%)
8-10	52 (55,4%)	12 (8,7%)	8 (15,4%)
<b>PSA</b>	33,7 (1,7 – 150)	10,3 (1,2 – 78,9)	10,6 (2,9 – 40,9)
<b>Riziková skupina</b>			
Nízké riziko	0	17 (12,3%)	0
Střední riziko	0	52 (37,7%)	12 (23,1%)
Vysoké riziko	94 (100%)	69 (50%)	40 (76,9%)
<b>Ablace androgenů (AA)</b>			
Bez AA	5 (5,3%)	62 (45%)	11 (21,2%)
Neoadjuvantní	68 (72,3%)	66 (47,8%)	37 (71,1%)
Dlouhodobá AA	21 (22,4%)	10 (7,2%)	4 (7,7%)
<b>TURP/TVPE</b>	19 (20,2%)	22 (15,9%)	7 (13,5%)
<b>Objem prostaty</b>	26 cc (10cc – 85cc)	29 cc (10cc – 109cc)	27cc (10cc – 83cc)
<b>Průměr tumoru (TRUS)</b>	15 mm(8 – 30 mm)	14 mm (6 – 25 mm)	14 mm (6 – 28 mm)
<b>Trvání radioterapie</b>	56 dnů (50 d – 70 d)	58 dnů (52 d – 71 d)	62 dnů (57 d – 67d)
<b>Follow-up</b>	68,4 měs. (12 m – 123,6 m)	37,2 měs. (6 m – 66 m)	36 měs. (20,4 m - 45,6 m)

## 6.2. Technika radioterapie

Všichni pacienti byli léčeni v supinační poloze, horní končetiny zkřížené na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí vakuové podložky (Vac-Lock, MED-TEC) od poloviny stehen po chodidla či podložky pod kolena. Před zahájením léčby byli poučeni o potřebě komfortně naplněného močového měchýře před provedením plánovacího CT i před jednotlivými frakcemi ozáření.

**3D-CRT** U všech pacientů jsme použili 3D plánovací systém Cadplan 2.7.9.(Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny v 5 mm rozestupech. Skenovaná oblast začínala přibližně 2 cm pod hrboly sedacími kaudálně a končila na přechodu L5/S1. Klinický cílový objem (CTV) zahrnoval celou prostatu a baze semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu a celé semenné váčky. Plánovací cílový objem (PTV) jsme definovali jako CTV s lemem 10 mm. Konturu PTV jsme vytvořili automatickou objemovou expanzí kolem CTV. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použili jsme techniku 4 stejně vážených polí s klíny (30, 90, 270, 330). Svazek záření byl tvarován pomocí vícelistového kolimátoru (multileaf collimator, MLC). Mezi vnějšími okraji lamel kolimátoru a konturou PTV jsme ponechali kvůli polostínu lem 10 mm. Dávku záření jsme specifikovali do ICRU bodu (izocentra) a normalizovali na 100%. Předepsaná dávka byla 74 Gy v 37 frakcích, 2 Gy na frakci, 5 dnů v týdnu. V optimálním případě 95% izodoza pokrývala celé PTV při kolísání dávky v rozmezí 95-107%. Tohoto optima však nebylo možno vždy dosáhnout, proto jsme za vyhovující považovali plán s pokrytím PTV 93% izodozou. Předepsanou dávku záření mohlo obdržet maximálně 35% objemu rekta a 45% objemu močového měchýře. Pro verifikaci nastavení jsme používali elektronické portálové zobrazení (PortalVision 3.8. Varian). Nastavení pacienta bylo korigováno v případě, že odchylka od kterékoli osy přesáhla 6 mm. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech.

**IMRT 78** Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů po 3 mm. CTV zahrnoval celou prostatu a baze semenných váčků. V případě grafické či palpační invaze do semenných váčků oblast CTV pokrývala prostatu a celé semenné váčky. PTV jsme definovali jako CTV s lemem 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použili jsme 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260, 315). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, 5 dnů v týdnu. Dávka byla specifikována do izocentra. Při vlastním plánování resp. schvalování plánu jsme dodržovali řadu nepodkročitelných kritérií. Pokrytí PTV jsme považovali za dostačující při aplikaci minimálně 95% dávky do 95% objemu. Jako maximum bylo tolerováno v plánovacím cílovém objemu 107% předepsané dávky. Dávka 70 Gy mohlo obdržet maximálně 35% objemu močového měchýře. Obdobně 70 Gy bylo tolerováno maximálně na 25% objemu rekta. Dávka 75 Gy byla přípustná maximálně pro 15% případně 15 ccm konečníku. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

**IMRT/SIB 82** Technika simultánního integrovaného boostu byla použita u 52 pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace do semenných váčků. Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů stejně jako u kohorty pacientů léčených konvenční technikou IMRT po 3 mm. U techniky simultánního integrovaného boostu byly konturovány dva objemy CTV. CTV1 zahrnoval pouze prostatu, CTV2 samotné semenné váčky. PTV1 byl definován jako CTV1 s lemem 1 cm, PTV2 byl proveden expanzí CTV2 o 1 cm. Místo průniku PTV1 a PTV2 bylo přisouzeno PTV1. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) byly konturovány stejně jako u předchozích skupin v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV. Použili jsme 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260, 315). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding

window. Předepsaná dávka byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci pro oblast PTV1 a 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci pro objem PTV2. Dodržovali jsme identická kritéria jako při konvenčním plánování IMRT techniky. (Pokrytí PTV 95% dávky/95% objemu, D70 pro močový měchýř  $\leq$  25% objemu, D70 pro rektum  $\leq$  25%, D75 pro rektum  $\leq$  15% resp 15 cm.) Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

### **6.3.Sledování pacientů**

Všichni pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni minimálně 1x týdně a vždy rovněž současně s poslední ozařovací frakcí. První kontrola po ozáření byla za měsíc po ukončení léčby, druhá za 3 měsíce po dokončení radioterapie a další vždy v odstupu 3 měsíců po dobu prvních 2 let. Následující 3 roky se interval prodloužil na 6 měsíců a po 5 letech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1x ročně.

Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření (včetně DRE) a odběru PSA. Techneciový scan a CT břicha a plic bylo prováděno pouze v případech elevace PSA.

Při každé kontrole byla důsledně vyšetřována tolerance léčby se zaměřením na symptomy pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity. Pro její hodnocení jsme použili Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Hlavní důvod pro výběr tohoto hodnocení toxicity byla fakt, že námi použitá škála na měření toxicity umožňuje přesnější popis a hodnocení postradiační proktitidy (obzvláště enterorhagie), hematurie a inkontinence.

### **6.4.Statistická analýza**

Pro statistické výpočty byl použit program NCSS 2007. Riziko pozdní toxicity v čase bylo odhadováno metodou Kaplan a Meierové. Rozdíly mezi podskupinami (jednotlivé léčebné techniky - 3D-CRT, IMRT 78, IMRT/SIB 82) byly zjišťovány pomocí log-rank testu. Celková incidence pozdní toxicity v podskupinách (3D-CRT, IMRT 78, IMRT/SIB 82) byla porovnávána Cox-Mantel testem.

## **7. VÝSLEDKY**

Medián sledování u pacientů léčených 3D-CRT byl 68 měsíců (12 – 123,6), ve skupině IMRT s dávkou 78 Gy 37 měsíců (6 - 66) a u pacientů léčených pomocí simultánního integrovaného boostu 36 měsíců (20 - 46). Všichni žijící pacienti měli minimální čas sledování 24 měsíců.

### **7.1.Akutní toxicita**

Akutní genitourinární toxicita čtvrtého stupně byla zaznamenána u 4,3% pacientů v rameni IMRT 78 a u 3,8% pacientů v rameni IMRT/SIB 82. Všechny případy byly způsobeny uretrální obstrukcí s nutností zavedení močového katetru. U všech pacientů byla toxicita 4. stupně přechodná – po ukončení radioterapie byl katetr odstraněn bez nutnosti opětovného zacévkování. Akutní toxicita třetího stupně byla přítomna u

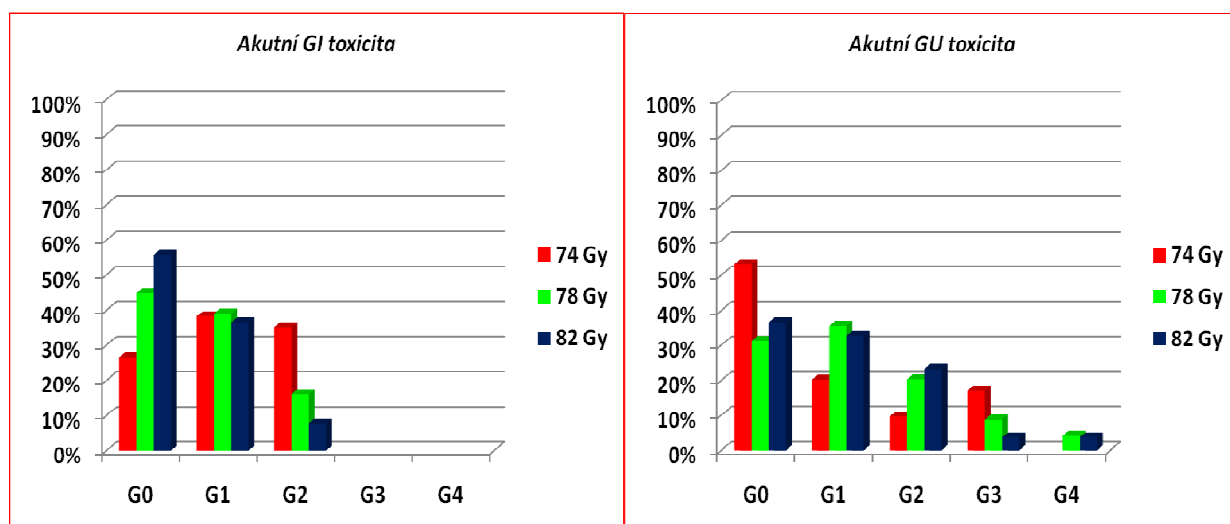


17% pacientů léčených 3D-CRT, 8,7% pacientů léčených IMRT a 3,8% pacientů se simultánním integrovaným boostem. Akutní toxicita druhého stupně byla zaznamenána u 9,3% (3D-CRT), 20% (IMRT 78) a 23,1% (IMRT/SIB 82), toxicita prvního stupně u 20,2% (3D-CRT), 35,5% (IMRT 78) a 32,8% (IMRT/SIB 82) [Tab 2]. Symptomy akutní toxicity obvykle v průběhu času spontánně odezněly. Jejich přítomnost po dobu více než 4 týdnů byla přítomna u 26,6% (3D CRT), 36,2% (IMRT 78) a 34,6% pacientů v rameni IMRT/SIB 82. Perzistence symptomů více než 12 týdnů byla zaznamenána pouze u 8,5% (3D-CRT), 14,5% (IMRT 78) a 11,5% (IMRT/SIB 82) pacientů.

Akutní gastrointestinální toxicitu třetího ani čtvrtého stupně jsme nepozorovali. Akutní toxicita druhého stupně byla zaznamenána u 35,1% (3D-CRT), 16% (IMRT 78) a 7,7% (IMRT/SIB 82), toxicita prvního stupně u 38,3% (3D-CRT), 39,1% (IMRT 78) a 36,5% (IMRT/SIB 82) [Tab 3]. Symptomy akutní gastrointestinální toxicity přetrvávaly více než 4 týdny pouze u 29,8% (3D-CRT), 26,8% (IMRT 78) a u 17,3% pacientů v rameni IMRT/SIB 82.

Tab.2 Akutní gastrointestinální (GI) toxicita

Tab.3 Akutní genitourinární (GU) toxicita



## 7.2. Pozdní toxicita

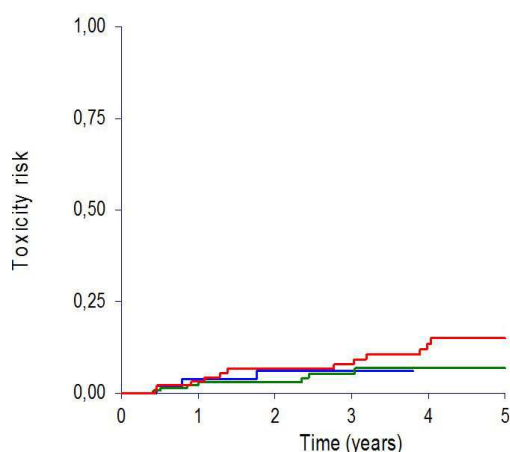
Tolerance léčby byla dobrá, nezaznamenali jsme žádný případ pozdní toxicity čtvrtého stupně. Riziko pozdní genitourinární toxicity druhého a vyššího stupně ve 3 letech bylo zaznamenáno v 14% (3D-CRT), 13% (IMRT 78) a 17% (IMRT/SIB 82), bez statisticky signifikantního rozdílu (log rank  $p=0,40$ ). Riziko pozdní genitourinární toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo 9% (3D-CRT), 7% (IMRT 78) a 6% (IMRT/SIB 82), rovněž bez statistického rozdílu (log rank  $p=0,32$ ) [Graf 1]. Medián doby výskytu chronické genitourinární toxicity třetího stupně byl 2,9 let (3D-CRT), 1rok (IMRT 78) a 0,8 roku (IMRT/SIB 82). GU toxicita třetího stupně byla způsobena ekvivalentně strikturou uretry vyžadující dilataci a inkontinencí s nutností trvalého používání vložek. Medián doby výskytu striktury uretry byl 0,9 roku, medián doby výskytu inkontinence byl 3,1 roku. Výskyt symptomů toxicity 3.stupně nebyl trvalý, pouze u 50% pacientů byly přítomny symptomy genitourinární toxicity i u poslední vizity.

Tabulka 4. Statistická analýza výsledků toxicity dle jednotlivých léčebných technik

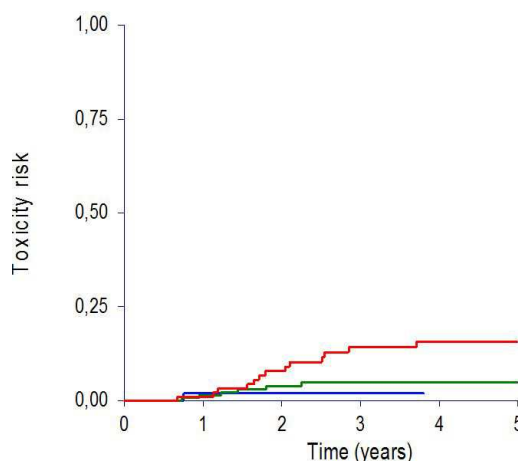
	Technika	log rank	Cox-Mantel
GI toxicita 3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 2% IMRT 78 Gy 5% 3D-CRT 74 Gy 14%	p=0.02	82 vs 78 p= 0.43 82 vs 74 p= 0.05 78 vs 74 p= 0.03
GI toxicita 2.-3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 26% IMRT 78 Gy 19% 3D-CRT 74 Gy 32%	p=0.15	82 vs 78 p= 0.37 82 vs 74 p= 0.70 78 vs 74 p= 0.06
GU toxicita 3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 6% IMRT 78 Gy 7% 3D-CRT 74 Gy 9%	p=0.32	82 vs 78 p= 0.85 82 vs 74 p= 0.61 78 vs 74 p= 0.18
GI toxicita 2.-3.stupně ve 3 letech	IMRT/SIB 82 Gy 17% IMRT 78 Gy 13% 3D-CRT 74 Gy 14%	p=0.40	82 vs 78 p= 0.54 82 vs 74 p= 0.88 78 vs 74 p= 0.24

Riziko pozdní gastrointestinální toxicity druhého a vyššího stupně ve 3 letech bylo zaznamenáno v 32% (3D-CRT), 19% (IMRT 78) a 26% (IMRT/SIB 82), bez statisticky signifikantního rozdílu (log rank  $p=0,15$ ). Riziko pozdní GI toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo 14% (3D-CRT), 5% (IMRT 78) a 2% (IMRT/SIB 82). Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (log rank  $p=0,02$ ) [Graf 2]. Pacienti léčeni IMRT měli statisticky nižší výskyt pozdní GI toxicity třetího stupně při srovnání s pacienty léčenými 3D-CRT (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel  $p=0,03$ ; 3D-CRT vs IMRT/SIB 82 Cox-Mantel  $p=0,05$ ). Přes eskalaci dávky nebyl zaznamenán statistický rozdíl v toxicitě mezi rameny léčenými IMRT (Cox-Mantel  $p=0,43$ ) [Tab 4]. Pozdní gastrointestinální toxicita třetího stupně byla způsobena u všech pacientů chronickým rektálním krvácením vyžadujícím mnohočetné koagulace. Medián doby výskytu GI toxicity grade 3 bylo 20,2 měsíců. Rovněž pozdní gastrointestinální toxicita 3.stupně nebyla trvalá, pouze u 25% pacientů po prodělané argonové plazmakoagulaci bylo přítomno krvácení alespoň 1x týdně při poslední vizitě.

Graf 1. Incidence pozdní genitourinární toxicity 3.stupně (3D-CRT 74, IMRT 78, IMRT/SIB 82)



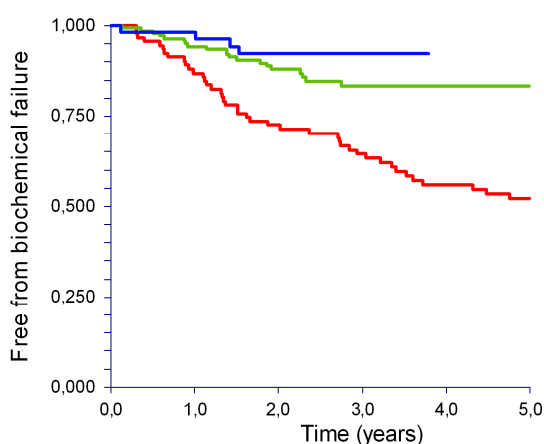
Graf 2. Incidence pozdní gastrointestinální toxicity 3.stupně (3D-CRT 74, IMRT 78, IMRT/SIB 82)



### 7.3. Biochemická kontrola

Přežití bez biochemického relapsu ve 3 letech bylo 63,19% u pacientů léčených 3D konformní radioterapií, 83,36% u nemocných léčených radioterapií s modulovanou intenzitou a 92,31% u ramene se simultánním integrovaným boostem [Graf 3]. Přes relativně krátkou dobu sledování byl rozdíl mezi konformní technikou a IMRT statisticky signifikantní (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel  $p=0,0001$ ; 3D-CRT vs IMRT/SIB 82 Cox-Mantel  $p=0,0009$ ). Nebyl zaznamenán statistický rozdíl v toxicitě mezi rameny léčenými IMRT přes patrný trend směřující k lepší kontrole u pacientů léčených technikou simultánního integrovaného boostu (Cox-Mantel  $p=0,21$ ).

Graf 3. Křivka přežití bez biochemického relapsu (3D-CRT 74, IMRT 78, IMRT/SIB 82)



## 8. DISKUZE

Dávková závislost karcinomu prostaty byla jednoznačně prokázána v radiobiologických i klinických randomizovaných studiích. Dávková eskalace zlepšuje biochemickou kontrolu a redukuje výskyt distančních metastáz. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování prokázaly nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a přežitím.

Všechny dosud publikované randomizované studie s eskalovanou dávkou byly prováděny pomocí 3D-CRT techniky. Bohužel signifikantně zlepšené výsledky díky aplikované vyšší dávce s sebou současně nesou rovněž signifikantní zvýšení pozdní toxicity, zejména gastrointestinální. V prospektivní randomizované studii z M.D. Anderson Cancer Center se při zvýšení dávky ze 70 Gy na 78 Gy zvýšila pozdní gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně z 12% v rameni s nižší dávkou na 26% v rameni s eskalovanou dávkou [26]. Zvýšení toxicity bylo dokumentováno rovněž v eskalovaných ramenech randomizovaných studií CKVO 96-10 a MRC RT01.

Zavedení radioterapie s modulovanou intenzitou do klinické praxe v léčbě karcinomu prostaty s sebou přineslo nejen nižší toxicitu léčby a předběžně velice slibné výsledky v podobě excelentní biochemické kontroly při použití suprakonvenčních dávek, ale i možnost aplikace simultánního integrovaného boostu, který se již etabloval u celé řady diagnóz.

Cílem této práce bylo prokázat, že použití radioterapie a modulovanou intenzitou využívající SIB umožní eskalovat dávku bez zvýšení morbidity. Přestože se objevilo v literatuře několik retrospektivních prací dokumentujících výsledky léčby pomocí simultánního integrovaného boostu při radioterapii prostaty, dosud nebyla publikována žádná prospektivní randomizovaná studie srovnávající techniku konformní radioterapie a IMRT.

Zaznamenáníhodná je jistě též skutečnost, že všechna retrospektivní data zabývající se využitím SIB při radioterapii samotné prostaty byla publikována až po zahájení této studie. Přímé prospektivní srovnání akutní a chronické toxicity při léčbě 3D-CRT, IMRT a IMRT/SIB stejně jako eskalace dávky na samotnou prostatu se šetřením semenných váčků dokonce nebylo publikováno jinými autory dosud.

V této práci byla hodnocena toxicita léčby 3 technik, kterými byly aplikovány 3 různé dávky záření. Způsob konturace byl u všech technik identický (včetně rozsahu konturace rekta či velikosti bezpečnostního lemu pro PTV). Skupina pacientů léčených 3D-CRT byla léčena dávkou 74 Gy a 2 Gy v 37 frakcích na oblast prostaty a baze semenných váčků (v případě potvrzené infiltrace semenných váčků byly do CTV zahrnuty kompletně). Technikou IMRT bylo aplikováno na identický cílový objem jako u konformní techniky 78 Gy a 2 Gy v 39 frakcích. U pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace semenných váčků léčených technikou simultánního integrovaného boostu byla aplikována na oblast prostaty dávka 82 Gy a 2 Gy v 41 frakcích a na oblast semenných váčků 73,8 Gy a 1,8 Gy v 41 frakcích. Vzhledem k nízké senzitivitě a specifitě používaných zobrazovacích metod při detekci vlastní intraprostatické leze v době zahájení léčebného protokolu byla za oblast eskalace dávky zvolena celá prostata. Vzhledem k technologickému pokroku v moderních zobrazovacích metodách jako je například MRI spektroskopie či PET využívající radionuklidem značený cholin bude možno v budoucnu jistě využít tuto techniku k cílené eskalaci dávky na vlastní intraprostatickou lezi.

Tato práce prokázala, že při použití techniky simultánního integrovaného boostu je možno eskalovat dávku do 82 Gy bez zvýšení toxicity. Při srovnání s pacienty léčenými trojrozměrnou konformní radioterapií dávkou 74 Gy dokonce došlo přes zvýšení dávky o 11% k signifikantnímu poklesu chronické gastrointestinální toxicity třetího stupně. Riziko pozdní GI toxicity třetího stupně ve 3 letech bylo u pacientů léčených 3D-CRT 14% a u nemocných léčených pomocí simultánního integrovaného boostu 2%. U konvenční techniky IMRT (IMRT 78) to bylo 5%. Tento rozdíl byl statisticky signifikantní (3D-CRT vs IMRT 78 Cox-Mantel  $p=0,03$ ; 3D-CRT vs IMRT/SIB 82 Cox-Mantel  $p=0,05$ ).

U pacientů léčených pomocí trojrozměrné konformní radioterapie i radioterapie s modulovanou intenzitou byla dokumentována chronická gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně ve větší míře než u většiny publikovaných studií. Nejvíce s našimi výsledky kontrastují data z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, kde při ozáření prostaty dávkou 81 Gy pozorovali krvácení z rekta pouze u 1,7% pacientů. Tato skutečnost může být způsobena prospektivním hodnocením toxicity na našem pracovišti, aktivní cílenou anamnézou při relativně častých vizitách, použitím RTOG/FC-LENT skorovacího systému pro hodnocení chronické gastrointestinální toxicity, větším bezpečnostním lemem pro PTV na našem pracovišti a přísnějšími kritérii pro akceptaci našich plánů.

Při detailní analýze plánování je patrné, že většina světových pracovišť užívá při konturaci PTV menší bezpečnostní lem směrem k rektu, než naše pracoviště. Výše zmíněné pracoviště Memorial Sloan-Kettering Cancer Center používá lem dorzálně 5-7 mm. Rovněž kritéria pro pokrytí cílového objemu se liší, v MSKCC akceptují  $V95 \geq 90$  (95% objemu pokryto alespoň 90% dávky), zatímco naše kritérium bylo poněkud přísnější -  $V95 \geq 95$  (95% objemu pokryto alespoň 95% dávky). Důvod pro přísnější kritéria a relativně větší lem směrem k rektu tkví ve skutečnosti, že významná část nádorů prostaty je uložena v periferní zóně prostaty. Adekvátní pokrytí právě této oblasti by tedy logicky mělo být neobyčejně důležité. To platí obzvláště v případě, kdy probíhá nastavování pacientů do ozařovací polohy bez následné verifikace pomocí techniky IGRT. Tato strategie byla recentně potvrzena daty publikovanými Kupelianem, který v analýze 2252 nastavení prokázal chyby více než 5 mm u 24-73% frakcí dle použité strategie pro uložení do ozařovací polohy.

Objektivní hodnocení chronické toxicity obzvláště vzhledem k ovlivnění kvality života je velice obtížné. Mezi jednotlivými užívanými škálami pro hodnocení toxicity existují významné rozdíly. Dle našeho názoru i dle literatury dochází k dominantnímu ovlivnění kvality života zejména při těžkém postradiačním krvácení, které vyžaduje opakované koagulace. Proto jsme si pro hodnocení pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity vybrali Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria. Tato škála umožňuje velice detailně hodnotit a kvantifikovat stupeň postradiační proktitidy (obzvláště enterorhagie), hematurie a inkontinence. Zatímco pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně je dle RTOG pouze krvácení vyžadující chirurgickou intervenci, dle LENT krvácení vyžadující transfuze či hyperbarickou terapii, dle RTOG/FC-LENT je jako třetí stupeň hodnoceno již krvácení vyžadující více než 2 aplikace koagulace. Použití této škály samozřejmě následně vede ke zvýšení toxicity 3. stupně – více než 8x při srovnání se škálou RTOG a asi 3x při komparaci s LENT. S ohledem na zvolenou škálu jsem přesvědčen, že pozorovaná míra toxicity 3. a 4. stupně je velice uspokojivá.

Významným faktorem ovlivňujícím míru chronické toxicity je rovněž čas. Naprostá většina symptomů pozdní postradiační gastrointestinální toxicity je pozorována v prvních 3 letech po ukončení radioterapie. Data z Fox Chase Cancer Centre potvrzují, že medián doby do výskytu rektální toxicity je 18 měsíců. Minimální doba sledování u všech žijících pacientů byla v našem souboru alespoň 24 měsíců, medián doby sledování u pacientů léčených konvenční technikou radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT 78) byl 37 měsíců a medián doby sledování u pacientů léčených technikou simultánního integrovaného boostu (IMRT/SIB 82) byl 36 měsíců. Jsem pevně přesvědčen, že doba sledování je dostatečná k tomu, abych mohl relevantně tvrdit, že sledovaná chronická gastrointestinální toxicita je validní a objektivní. S postupem času již nepředpokládám signifikantní změny hodnot GI toxicity ani změnu v potvrzeném rozdílu mezi 3D-CRT a IMRT technikou. V případě hodnot pozdní genitourinární toxicity očekávám postupný pozvolný růst hodnot bez vlivu na potvrzenou ekvivalenci toxicity přes eskalaci dávky. Tento postupný nárůst je potvrzen mnoha studiemi s dlouhou dobou sledování. Přestože medián doby sledování není dostatečný k definitivnímu stanovení míry GU toxicity, předběžné výsledky jsou velice slibné.

Rovněž předběžné výsledky přežití bez biochemického relapsu ve 3 letech přes relativně krátkou dobu sledování a omezený počet pacientů jsou velice nadějně. Naše data zcela odpovídají údajům v literatuře a potvrzují tak benefit dávkové eskalace. Definitivní závěry však budeme moci udělat až po delší době sledování.

## 9. ZÁVĚR

V této práci byly srovnávány 3 rozdílné moderní techniky radioterapie a jejich vliv na morbiditu pacientů. Skupina 3D-CRT 74 byla léčena dávkou 74 Gy a 2 Gy v 37 frakcích na oblast prostaty a baze semenných váčků. Kohorta IMRT 78 byla pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou ozářena na identickou oblast dávkou 78 Gy a 2 Gy v 39 frakcích. U pacientů se středním a vysokým rizikem bez prokázané infiltrace semenných váčků léčených technikou simultánního integrovaného boostu byla aplikována na oblast prostaty dávka 82 Gy a 2 Gy v 41 frakcích a na oblast semenných váčků 73,8 Gy a 1,8 Gy v 41 frakcích. Shromážděná klinická i dozimetrická data srovnávající 3 léčebné techniky potvrdila, že při použití moderních léčebných technik je možno přes eskalaci dávky dosáhnout identické akutní a chronické genitourinární toxicity. Při použití metody simultánního integrovaného boostu je dokonce možno přes eskalaci dávky do 82 Gy (o 11%) dosáhnout signifikantně nižší chronické gastrointestinální toxicity těžšího stupně než při použití konformní radioterapie s dávkou 74 Gy. Technika SIB je výhodná metoda umožňující bezpečně eskalovat dávku záření. Při začlenění moderních zobrazovacích metod ke znázornění topografie tumoru v prostatě ji bude možno využít k cílenější aplikaci ultrakonvenčních dávek přímo do vlastního nádoru.

## 10. POUŽITÁ LITERATURA

- Alexander A, Crook J, Jones S, et al. Is biochemical response more important than duration of neoadjuvant hormone therapy before radiotherapy for clinically localized prostate cancer? An analysis of the 3- versus 8-month randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010 Jan 1;76(1):23-30.
- Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Mar 1;73(3):685-91.
- Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, et al. Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 980-8
- American Urological Association. AUA commentary: prostate specific antigen best practice policy. *Oncology* 2000;14:267.
- Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Dec;15(6):1307-16.
- Basic Clinical Radiobiology Fourth Edition, Edited by Joiner M. and van der Kogel A. Hodder Arnold, London 2009.
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360(24):2516-27.
- Broggi S, Cozzarini C, Fiorino C, et al. Modeling set-up error by daily MVCT for prostate adjuvant treatment delivered in 20 fractions: Implications for the assessment of the optimal correction strategies. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):246-52.
- Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18(1):48-57.
- Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al. Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Jun 1;71(2):330-7.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;15:1283-1290.
- Cavey ML, Bayouth JE, Colman M, et al. IMRT to Escalate the Dose to the Prostate while Treating the Pelvic Nodes. *Strahlenther Onkol* 2005;181:431-41.
- Cormack RA, Sridhar S, Suh WW, et al. Biological in situ dose painting for image-guided radiation therapy using drug-loaded implantable devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Feb 1;76(2):615-23.
- Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter Canadian Phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):327-33.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299(3):289-95.

D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Risk of prostate cancer recurrence in men treated with radiation alone or in conjunction with combined or less than combined androgen suppression therapy. *J Clin Oncol* 2008;26(18):2979-83.

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 2002; 95 (2): 281-6.

Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005; 92: 488-98

Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8(6):475-87

De Meerleer G, Vakaet L, De Gerssem W, et al. Direct Segment Aperture and Weight Optimization for Intensity-Modulated Radiotherapy of Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2004;180:136-43.

Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6(11):841-50

Di Muzio N, Fiorino C, Cozzarini C, et al. Phase I-II study of hypofractionated simultaneous integrated boost with tomotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):392-8.

Dirkx ML, van Sörnsen De Koste JR, et al. A treatment planning study evaluating a 'simultaneous integrated boost' technique for accelerated radiotherapy of stage III non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2004 Jul;45(1):57-65.

Dobler B, Mai S, Ross C, et al. Evaluation of possible prostate displacement Induced by pressure applied during transabdominal ultrasound image acquisition. *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 240-6.

Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68 (3): 682-689.

Efstathiou JA, Bae K, Shipley Wu, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27(1):92-9.

Elgama A-ZA, Ectors NL, Sunardhi-Widyaputra S, et al. Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: a potential impact on prostate cancer overestimation. *J Urol* 1996;156:464-468.

Engels B, Soete G, Tournel K, et al. Helical tomotherapy with simultaneous integrated boost for high-risk and lymph node-positive prostate cancer: early report on acute and late toxicity. *Technol Cancer Res Treat*. 2009 Oct;8(5):353-59.

Fiorino C, Dell'Oca I, Pierelli A, et al. Simultaneous integrated boost (SIB) for nasopharynx cancer with helical tomotherapy. A planning study. *Strahlenther Onkol*. 2007;183(9):497-505.

Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Nov 1;72(3):799-807.

Fu WH, Wang LH, Zhou ZM, et al. Comparison of conformal and intensity-modulated techniques for simultaneous integrated boost radiotherapy of upper esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2004 Apr 15;10(8):1098-102.

Gershkevitsh E, Clark CH, Staffurth J, et al. Dose to bone marrow using IMRT techniques in prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 172-8.

Goitein M, Abrams M. Multi-dimensional treatment planning. I. Delineation of anatomy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:777-787.

Goitein M, Abrams M, Rowell D, Pollari H, Wiles J. Multi-dimensional treatment planning. II. Beam's eye view, back projection, and projection through CT sections. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1983;9:789-797.

Goldner G, Bombosch V, Geinitz H, et al. Moderate Risk-Adapted Dose Escalation with Three-Dimensional Conformal Radiotherapy of Localized Prostate Cancer from 70 to 74 Gy. First Report on 5-Year Morbidity and Biochemical Control from a Prospective Austrian-German Multicenter Phase II Trial. *Strahlenther Onkol* 2009;185:94-100.

Goldner G, Wachtner S, Wachtner-Gerstner N, et al. Long-term results in three-dimensional conformal radiotherapy of localized prostate cancer at moderate dose (66 Gy). *Strahlenther Onkol* 2006;182:537-42.

Grosu AL, Piert M, Weber WA, et al. Positron emission tomography for radiation treatment planning. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 483-99.

Guckenberger M, Baier K, Richter A, et al. Does intensity modulated radiation therapy (IMRT) prevent additional toxicity of treating the pelvic lymph nodes compared to treatment of the prostate only? *Radiat Oncol*. 2008 Jan 11;3:3.

Guckenberger M, Mayer J, Wilbert J, et al. Precision of image-guided radiotherapy (IGRT) in six degrees of freedom and limitations in clinical practice. *Strahlenther Onkol* 2007;183:307-13.

Guckenberger M, Flentje M. Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) of Localized Prostate Cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183:57-62.

Guerrero M, Li XA, Ma L, et al. Simultaneous integrated intensity-modulated radiotherapy boost for locally advanced gynecological cancer: radiobiological and dosimetric considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(3):933-9.

Guerrero M, Li XA, Earl MA, et al. Simultaneous integrated boost for breast cancer using IMRT: a radiobiological and treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Aug 1;59(5):1513-22.

Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al. Dose response in prostate cancer with 8-12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427-435.

Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA, et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Apr 1;38(1):59-63.



Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(15):2497-504.

Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, et al. High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer: initial results of a randomised phase three trial. *Radiother Oncol.* 2007;84:114-20.

Chodak GW, Wald V, Parmer E, et al. Comparison of digital examination and transrectal ultrasonography for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol* 1986;135:951-954.

Iuchi T, Hatano K, Narita Y, et al. Hypofractionated high-dose irradiation for the treatment of malignant astrocytomas using simultaneous integrated boost technique by IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Apr 1;64(5):1317-24.

Knight K, Touma N, Zhu L, et al. Implementation of daily image-guided radiation therapy using an in-room CT scanner for prostate cancer isocentre localization. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2009 Feb;53(1):132-8.

Korreman S, Rasch C, McNair H, et al. The European Society of Therapeutic Radiology and Oncology-European Institute of Radiotherapy (ESTRO-EIR) report on 3D CT-based in-room image guidance systems: A practical and technical review and guide. *Radiother Oncol.* 2010 Feb;94(2):129-144.

Kuban DA, Tucker SL, Dong L, et al. Long-term results of the M.D.Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 67-74.

Kupelian PA, Eishaikh M, Reddy CA, et al. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20 (16): 3376-85.

Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 58-66

Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (4): 25-33.

Lagerwaard FJ, van der Hoorn EA, Verbakel WF, et al. Whole-brain radiotherapy with simultaneous integrated boost to multiple brain metastases using volumetric modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):253-9.

Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, et al. Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1084-90.

Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Nov 1;69(3):646-55.

Laverdiere L, Nabid A, De Bedoya LD, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004;171(3):1137-40.

Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ, et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2002 Apr;63(1):11-26.

Leibel SA, Heimann R, Kutcher GJ, et al. Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: Preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1993;28:55-65.

Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300(2):173-81.

Martin JM, Bayley A, Bristow R, et al. Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. *Radiat Oncol.* 2009 Nov 3;4:50.

Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1257-1280.

McShan DL, Silverman A, Lanza D, Reinstein LE, Glicksman AS. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphics. *Br. J. Radiol.* 1979;52:478-481.

Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:437-47.

Mock U, Bogner J, Georg D, et al. Comparative Treatment Planning on Localized Prostate Carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2005;181:448-55

Nairz O, Mery F, Deutschmann H, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol* 2008;184:1874-7.

Nakamatsu K, Suzuki M, Nishimura Y, et al. Treatment outcomes and dose-volume histogram analysis of simultaneous integrated boost method for malignant gliomas using intensity-modulated radiotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2008;13(1):48-53.

Nairz O, Merz F, Deutschmann H, et al. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol.* 2008 Dec;184(12):663-7.

Odratzka K, Petera J, Zouhar M, et al. Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region. *Neoplasma.* 2005;52(2):85-94.

Odratzka K, Zouhar M, Petera J, et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med.* 2005;21(4):129- 35.

Orlandi E, Palazzi M, Pignoli E, et al. Radiobiological basis and clinical results of the simultaneous integrated boost (SIB) in intensity modulated radiotherapy (IMRT) for head and neck cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010 Feb;73(2):111-25.

Pieters BR, de Back DZ, Koning CCE, et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2009;93:168-173.

Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-90.

Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol*. 2009 Nov;93(2):213-9.

Pinkawa M, Purch-Lee M, Asadpour B, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer. Implementation of ultrasound-based prostate localization for the analysis of inter- and intrafraction organ motion. *Strahlenther Onkol* 2008;184:679-85.

Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: Result of the M.D.Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-105.

Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 1;25(34):5366-73.

Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004; 71 (1): 29-33.

Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, et al. 12-years outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;179:20-4.

Potter SR, Horniger W, Tinzl M, et al. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of the probability of having prostate cancer. *Urology* 2001;57:1100-1104.

Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol* 2000;164:1929-34.

Redpath AT, Wright P, Muren LP. The contribution of on-line correction for rotational organ motion in image-guided radiotherapy of the bladder and prostate. *Acta Oncol*. 2008;47(7):1367-72.

Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26(4):585-91.

Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1904-11.

Roach M 3rd, DeSilvio M, Valicenti R, et al. Whole-pelvis, "mini-pelvis," or prostate-only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the Radiation Therapy Oncology Group 9413 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):647-53.

Sandhu A, Sethi R, Rice R, et al. Prostate bed localization with image-guided approach using on-board imaging: reporting acute toxicity and implications for radiation therapy planning following prostatectomy. *Radiother Oncol.* 2008 Jul;88(1):20-5.

Sandler HM, Perez-Tamayo C, Ten-Haken RK, Lichter AS. Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother. Oncol.* 1992;23:53-54.

Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al. Does Treatment of the Pelvic Nodes with IMRT Increase Late Rectal Toxicity over Conformal Prostate-Only Radiotherapy to 76 Gy? *Strahlenther Onkol* 2006;182:543-9.

Sathya JR, Davis IR, Julian JA, et al. Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol* 2005;23:1192-9.

Sefrová J, Paluska P, Odrázka K, et al. Chronic gastrointestinal toxicity after external-beam radiation therapy for prostate cancer. *Klin Onkol.* 2009;22(5):233-41.

Seierstad T, Hole KH, Saelen E, et al. MR-guided simultaneous integrated boost in preoperative radiotherapy of locally advanced rectal cancer following neoadjuvant chemotherapy. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):279-84.

See WA, Tyrrell CJ. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006 Aug;132 Suppl 1:S7-16.

Seppälä J, Seppänen M, Arponen E, et al. Carbon-11 acetate PET/CT based dose escalated IMRT in prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009 Nov;93(2):234-40.

Showalter TN, Nawaz AO, Xiao Y, et al. A cone beam CT-Based Study for Clinical Target Definition Using Pelvic Anatomy During Postprostatectomy Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Feb 1;70(2):431-6.

Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, et al. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000; 176:3-8.

Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging: clinicopathologic study. *Radiology* 1999;213:473-480.

Schultheiss TE, Hanks GE, Hunt MA, Lee WR. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995;32:643-650.

Schulze D, Liang J, Yan D, et al. Comparison of various online IGRT strategies: The benefits of online treatment plan re-optimization. *Radiother Oncol.* 2009 Mar;90(3):367-76.

Schwartz M, Vuong T, Ballivy O, et al. Accelerated radiotherapy with simultaneous integrated boost fractionation and intensity-modulated radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;136(4):549-55.

- Soete G, Verellen D, Storme G. Image guided radiotherapy for prostate cancer. *Bull Cancer*. 2008 Mar;95(3):374-80.
- Song WY, Wong E, Bauman GS, et al. Dosimetric evaluation of daily rigid and nonrigid geometric correction strategies during on-line image-guided radiation therapy (IGRT) of prostate cancer. *Med Phys*. 2007 Jan;34(1):352-65.
- Stalmeier PF, van Tol-Geerdink JJ, van Lin EN, et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3096-100.
- Sterling TD, Knowlton KC, Weinkam JJ, Sterling DM. Dynamic display of radiotherapy plans using computer-produced films. *Radiology* 1973;107:689-691.
- Sterzing F, Scubert K, Sroka-Perez G, et al. Helical tomotherapy. Experiences of the first 150 patients in Heidelberg. *Strahlenther Onkol* 2008;184:8-14.
- Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology* 2007;69:338-42.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1868-76.
- Takahashi S. Conformal radiotherapy: Rotation techniques as applied to radiography and radiotherapy of cancer. *Acta Radiol*. 1965; 242(Suppl):1-42.
- Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 77-83.
- Thomson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:529-534
- Thongphiew D, Wu QJ, Lee WR, et al. Comparison of online IGRT techniques for prostate IMRT treatment: adaptive vs repositioning correction. *Med Phys*. 2009 May;36(5):1651-62.
- Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP. Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation. *Urology* 1999;54:124-9.
- Tyrrell CJ, Payne H, See WA, et al. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiother Oncol* 2005;76(1):4-10.
- Umegaki Y. Dose distribution in the moving field radiotherapy. *Nippon Acta Radiol*. 1960;20:2191-2209.
- Vandecasteele K, De Neve W, De Gerssem W, et al. Intensity-modulated arc therapy with simultaneous integrated boost in the treatment of primary irresectable cervical cancer. Treatment planning, quality control, and clinical implementation. *Strahlenther Onkol*. 2009 Dec;185(12):799-807.

van der Wielen GJ, van Putten WL, Incrocci L. Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:479–84.

van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN, et al. Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment? *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):4581-6.

Vosmik M, Odrázka K, Dolezel M, et al. IMRT with the use of simultaneous integrated boost in treatment of head and neck cancer: acute toxicity evaluation. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2006;49(3):167-73.

Wachtner-Gerstner N, Wachtner S, Goldner G, et al. Biochemical response after 3-D conformal radiotherapy of localized prostate cancer to a total dose of 66 Gy. *Strahlenther Onkol* 2002;178:542–7.

Walter C, Boda-Heggemann J, Wertz H, et al. Phantom and in-vivo measurements of dose exposure by image-guided radiotherapy (IGRT): MV portal images vs. kV portal images vs. cone-beam CT. *Radiother Oncol*. 2007 Dec;85(3):418-23.

Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostatic specific antigen. *Invest Urol* 1979;17:159-163.

Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8.

Wong FC, Ng AW, Lee VH, et al. Whole-field simultaneous integrated-boost intensity-modulated radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jan 1;76(1):138-45.

Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460-2468.

Zelevsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-9.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother. Oncol*. 2000;55:241-249.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 20025;53:1111-1116.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881.

Zelevsky MJ, Fuks Z, Leibel SA, et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;3:229-237.

Zelevsky MJ, Kuban DA, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with permanent brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:33.

Zelevsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 1998;41(3):491-500.

Zelevsky MJ, Reuter VE, Fuks Z, et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. J Urol 2004; 179 (4): 1368-73.

Zelevsky MJ, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 71 (4): 1028-33.

Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. JAMA 2005; 294: 1233-9

## 11. PŘEHLED PUBLIKAČNÍ ČINNOSTI AUTORA

### 11.1. Monografie a kapitoly v monografiích

Nádory pochvy (radioterapie), Onkogynekologie, Cibula D, Petruželka L a kolektiv, Grada Publishing, a.s., 2009

Nádory děložního hrdla (radioterapie), Onkogynekologie, Cibula D, Petruželka L a kolektiv, Grada Publishing, a.s., 2009

Nádory děložního těla (radioterapie), Onkogynekologie, Cibula D, Petruželka L a kolektiv, Grada Publishing, a.s., 2009

### 11.2. Původní články

**Doležel M**, Odrážka K, Vaculikova M, Vanasek J, Sefrova J, Paluska P, Zouhar M, Jansa J, Macingova Z, Jarosova L, Brodak M, Moravek P, Hartmann I. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost - direct comparison of acute and late toxicity with 3D CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. Strahlenther Onkol. 2010;186:197-202. [IF=3,776]

**Doležel M**, Odrážka K, Vanasek J, Kohlova T, Kroulik T, Kudelka K, Spitzer D, Mrklovsky M, Tichy M, Zizka J, Jalcova L. MRI-based preplanning in patients with cervical cancer treated with 3D brachytherapy. Br J Radiol (Přijato k publikaci 28.6.2010.) [IF=2,366]

**Doležel M**, Petera J, Odrážka K, et al: Brachyterapie v léčbě karcinomu penisu. Urologické listy 2005;(4):22-25.

**Doležel M**, Vaňásek J, Odrážka K, et al: Pokroky v léčbě karcinomu děložního hrdla – 3D plánování HDR brachyterapie pomocí CT/MR. Česká gynekologie 2008; 73 (3): 144-149.

**Doležel M**: 3D HDR brachyterapie v léčbě gynekologických malignit. Postgraduální medicína 2009; 11 (3): 315-317.

Dvorak J, Zoul Z, Melichar B, Petera J, Vesely P, Vosmik M, **Dolezel M**. Liposomal doxorubicin combined with regional hyperthermia: reducing systemic toxicity and improving locoregional efficacy in the treatment of solid tumors. *J Chemother*. 2004 Nov;16 Suppl 5:34-6. [IF=0,843]

Odrážka K, **Dolezel M**, Vanasek J, Vaculikova M, Zouhar M, Sefrova J, Paluska P, Vosmik M, Kohlova T, Kolarova I, Macingova Z, Navratil P, Brodak M, Prosvic P. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2010 Jun;13(2):138-43. [IF=2,062]

Odrážka K, **Dolezel M**, Vanasek J, Vaculikova M, Zouhar M, Sefrova J, Paluska P, Vosmik M, Kohlova T, Kolarova I, Navratil P, Brodak M, Prosvic P, Hoffmann P. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 2010 Jul 6. [Epub ahead of print] [IF=1, 158]

Odrážka K, Petera J, Kohlova T, **Dolezel M**, Vaculikova M, Zouhar M, Malek V, Hobza V, Latr I, Nemecek S, Sercl M, Ryska P, Blaha M, Cermakova E. Prognostic impact of hemoglobin level prior to radiotherapy on survival in patients with glioblastoma. *Strahlenther Onkol*. 2003 Sep;179(9):615-9. [IF=3,005]

Odrážka K, Petera J, Zouhar M, Vosmik M, Vaculikova M, **Dolezel M**, Kohlova T, Filip S, Ceral J, Hobza V, Rehak S, Dolezal J. Clinical results of intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for tumors of the head and neck region. *Neoplasma*. 2005;52(2):85-94. [IF=1,117]

Odrážka K, Zouhar M, Petera J, Vaculikova M, **Dolezel M**, Vosmik M, Tucek P. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med*. 2005 October - December;21(4):129-35. [IF=0,698]

Petera J, Odrážka K, Zouhar M, Bedrosová J, **Dolezel M**. High-dose-rate interstitial brachytherapy for the treatment of penile carcinoma. *Strahlenther Onkol*. 2004 Feb;180(2):123-5. [IF=3,005]

Petera J, **Dolezel M**, Jirousek Z, Tucek L, Bedrosová J, Frgala T. High dose rate brachytherapy in the treatment of oral cancer-the preliminary one institution experience. *Neoplasma* 2006; 53(3):232-6. [IF=1,117]

### 11.3. Statě ve sbornících

**Doležel M**, Odrážka K., Vaculíková M., Vaňásek J.: Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost – direct comparison of acute and late toxicity with 3D CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. 37<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Radiation Research Society Abstract Book; p.173. (ISBN 978-80-86571-03-4.)

**Doležel M**, Vaňásek J, Odrážka K: Přinese změna specifikace dávky u 3D brachyterapie karcinomu děložního čípku změnu frakcionace? Edukační sborník – XXXII.Brněnské onkologické dny (ISBN 978-9780-86793-11-5): 277-278

**Doležel M**, Kohlová T, Šťastný K: Boost formou peroperativní intersticiální 3D brachyterapie u vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu? Edukační sborník – XXXIII.Brněnské onkologické dny (ISBN 978-80-86793-12-2): 119-120



**Doležel M**, Odrážka K, Vaňásek J: Suprakonvenční eskalace dávky pomocí IMRT u pacientů s karcinomem prostaty metodou simultánního integrovaného boostu. Sborník přednášek XV. Jihočeské onkologické dny (ISBN 978-80-254-2729-3): 37-39

**Doležel M**, Odrážka K, Vaňásek J: Eskalace dávky pomocí IMRT u pacientů s karcinomem prostaty. *Ces Urol* 2008;12:151. ISSN 1211-8729

**Doležel M**, Odrážka K, Vaňásek J: Využití simultánního integrovaného boostu při eskalaci dávky na intraprostatickou lezi u pacientů s karcinomem prostaty. *Ces Urol* 2009;13(4):305. ISSN 1211-8729

**Doležel M**, Odrážka K, Vaňásek J: Využití simultánního integrovaného boostu při eskalaci dávky na intraprostatickou lezi u pacientů s karcinomem prostaty. *Vybrané otázky Onkologie XIII*; p.96. ISBN 987-80-7262-646-5.

**Doležel M**, Vaňásek J, Odrážka K, : Využití simultánního integrovaného boostu při ultrakonvenční eskalaci dávky na intraprostatickou lezi u pacientů s karcinomem prostaty pomocí IGRT. Sborník příspěvků 6.Konference Společnosti Radiační Onkologie, Biologie a Fyziky (ISBN 978-80-254-6111-2): 17-18.

#### **11.4. Přehledové články**

**Doležel M**, Petera J, Odrážka K, et al: Brachyterapie v léčbě tumorů hlavy a krku. *Radiační onkologie* 2005; 5(1):17-19.

#### **11.5. Přednášky na odborných setkáních**

**Doležel M**, Odrážka K, Vaculíková M, Vaňásek J, Šefrová J, Paluska P, Zouhar M, Jansa J, Macingová Z, Jarošová L, Broďák M, Morávek P. Dose escalation in prostate radiotherapy up to 82 Gy using simultaneous integrated boost - direct comparison of acute and late toxicity with 3D CRT 74 Gy and IMRT 78 Gy. *37<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Radiation Research Society, 2009*

**Doležel M**. Frakcionace v brachyterapii, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha leden 2007*

**Doležel M**. Radioterapie karcinomu prostaty, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha březen 2007*

**Doležel M**. Konzervativní léčba karcinomu penisu, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha září 2007*

**Doležel M**. 3D CT based BRT v léčbě karcinomu děložního čípku, *Symposium o radiační onkologii, IV.ročník, Nový Jičín 2007*

**Doležel M**. Klinické aspekty IMRT, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha říjen 2007*

**Doležel M**. 3D brachyterapie, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha říjen 2007*

**Doležel M.** Změní specifikace dávky u 3D BRT karcinomu děložního čípku frakcionací? *XXXII.Brněnské onkologické dny*, 2008

**Doležel M.** Karcinom pankreatu – medicína založená na důkazech, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha květen 2008*

**Doležel M.** Karcinom jícnu – medicína založená na důkazech, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha květen 2008*

**Doležel M.** Kontroverze v brachyterapii, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha červen 2008*

**Doležel M.** Eskalace dávky pomocí IMRT u pacientů s karcinomem prostaty, *54. výroční kongres České urologické společnosti, Hradec Králové 2008*

**Doležel M.** Suprakonvenční eskalace dávky u karcinomu prostaty metodou SIB, *XV. Jihočeské onkologické dny, Český Krumlov 2008*

**Doležel M.** Boost formou peroperativní intersticiální 3D BRT u vysoce rizikových pacientek s karcinomem prsu, *XXXIII. Brněnské onkologické dny*, 2009

**Doležel M.** 3D plánování v brachyterapii, *Nejnovější trendy radioterapie a brachyterapie, Praha Homolka, duben 2009*

**Doležel M.** MRI-based preplanning při brachyterapii karcinomu děložního čípku, *Symposium o radiační onkologii, VI.ročník, Nový Jičín 2009*

**Doležel M.** Simultánní integrovaný boost při eskalaci dávky na intraprostatickou lezi u pacientů s karcinomem prostaty, *55.výroční kongres České urologické společnosti, Praha 2009*

**Doležel M.** Role lymfadenektomie a sentinelové uzliny u gynekologických malignit – pohled radiačního či klinického onkologa, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha listopad 2009*

**Doležel M.** Frakcionace u karcinomu prostaty, eskalace dávky, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha leden 2010*

**Doležel M.** IMRT, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha březen 2010*

**Doležel M.** Od 3D ke 4D brachyterapii, *Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Katedra radiační onkologie, Praha březen 2010*

**Doležel M.** Využití simultánního integrovaného boostu při ultrakonvenční eskalaci dávky na intraprostatickou lezi u pacientů s karcinomem prostaty pomocí IGRT. *6.Konference Společnosti Radiační Onkologie, Biologie a Fyziky, Hradec Králové 2010*

