

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



Klinické aspekty chronické toxicity radioterapie karcinomu prostaty

(Vliv hormonální terapie na chronickou gastrointestinální toxicitu u pacientů s karcinomem prostaty léčených radioterapií s modulovanou intenzitou)

Jana Vlková

Autoreferát disertační práce

Doktorský studijní program Klinická onkologie a radioterapie.

Hradec Králové

2015

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

Autor: MUDr. Jana Vlková, Hospic sv. Jana N. Neumanna a Nemocnice Prachatice a.s.

Školitel: prof. MUDr. Karel Odrážka, Ph.D., Multiscan, Pardubická nemocnice

Školitel konzultant: doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D., Multiscan, Pardubická nemocnice

Oponenti: doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D., FN Královské Vinohrady, 3. LF UK

prof. MUDr. Pavel Šlampa, CSc., Masarykův onkologický ústav, LF Masarykovy univerzity

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 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

Garant studijního programu

Obsah

Obsah	3
Souhrn	4
Summary	5
Úvod do problematiky	6
Vliv techniky radioterapie a eskalace dávky na chronickou gastrointestinální toxicitu.....	6
Kombinace radioterapie s hormonální léčbou a její vliv na toxicitu léčby.....	7
Hypotéza	10
Cíle disertační práce.....	10
Materiál a metody	10
Technika radioterapie.....	12
Sledování pacientů	14
Statistika.....	15
Výsledky	15
Akutní toxicita	17
Chronická toxicita.....	17
Porovnání pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie..	18
Diskuze	20
Závěry	25
Použitá literatura	26
Přehled publikační činnosti.....	30

Souhrn

Hormonální blokáda patří vedle eskalace dávky záření k faktorům prokazatelně prodlužujícím přežití mužů s lokalizovaným karcinomem prostaty. Cílem naší práce bylo zjistit, zda totální androgenní ablace ovlivňuje incidenci chronické gastrointestinální (GI), potažmo i genitourinární (GU) toxicity u pacientů léčených radioterapií.

Materiál a metody: Retrospektivně jsme vyhodnotili údaje o chronické toxicitě u 320 pacientů ozářených technikou 3D-CRT v dávce 70 nebo 74 Gy a 233 pacientů ozářených technikou IMRT v dávce 78 nebo 82 Gy. Toxicita byla hodnocena dle RTOG a FC-LENT kritérií.

Výsledky: Při celkovém hodnocení souboru nebyly prokázány signifikantní rozdíly v chronické GI ani GU toxicitě. Ve skupině ozářených technikou 3D-CRT taktéž nebyly signifikantní rozdíly, nicméně byla patrná tendence ke zvýšení GI a snížení GU toxicity u nemocných s hormonální terapií. Mezi pacienty ozářenými IMRT nebyly rozdíly v GI toxicitě, GU toxicita byla u nemocných s hormonální terapií četnější, toxicita G3-4 signifikantně ($p = 0,045$). Při rozdělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou bylo prokázáno snížení GU toxicity při neoadjuvanci a zvýšení při adjuvantní terapii ve skupině 3D-CRT ($p = 0,015$ resp. $0,018$ pro GU toxicitu G2-4 resp. G3-4). Celkově ani ve skupině IMRT nebyly nalezeny signifikantní rozdíly.

Závěr: I přes rozšiřující se indikace hormonální léčby nepůsobíme pacientům zhoršení chronické gastrointestinální toxicity po ozáření technikou 3D-CRT, ani technikou IMRT v eskalovaných dávkách. Zhoršení chronické genitourinární toxicity ve skupině nemocných ozářených technikou IMRT za současného použití hormonální terapie je bohatě vyváжено snížením celkového rizika oproti 3D-CRT (toxicita G3 19,4 % vs. 9,4 % pro 3D-CRT vs. IMRT). Pro spolehlivé vyhodnocení vlivu adjuvantní hormonální ablace není v našem souboru dostatek pacientů.

Summary

Late Toxicity of Radiotherapy in Prostate Cancer - Clinical Aspects.

(Influence of Hormonal Therapy on Chronic Gastrointestinal Toxicity in Prostate Cancer Patients Treated with Intensity Modulated Radiotherapy)

Besides dose escalation, hormonal therapy is the second factor that can prolong survival in men with localized prostate cancer. The aim of our study was to investigate if hormonal ablation influence the incidence of chronic gastrointestinal (GI) and genitourinary (GU) toxicity in men treated with radiotherapy.

Materials and methods: We evaluated data of chronic toxicity in 320 men irradiated by 3D-CRT technique with a dose of 70 or 74 Gy and 233 men irradiated by IMRT with a dose of 78 or 82 Gy. Toxicity was scored using RTOG and FC-LENT criteria.

Results: There was no difference in chronic GI or GU toxicity if we evaluated all the patients together. Also no significant difference was observed in the 3D-CRT group, we have only noticed a tendency to higher incidence of GI and lower incidence of GU toxicity in men with hormonal therapy. In the IMRT group, there was no difference in GI toxicity, but GU toxicity G3-4 was significantly higher in men with hormonal therapy ($p = 0.045$). If we evaluated separately neoadjuvant and adjuvant hormonal treatment, there were lower GU toxicity in neoadjuvant and higher GU toxicity in adjuvant therapy in 3D-CRT group ($p = 0.015$ resp. 0.018 for G2-4 resp. G3-4 GU toxicity, respectively). In IMRT group and in all the patients together there was no significant difference.

Conclusion: With the use of hormonal ablation we do not increase the incidence of chronic GI toxicity in men irradiated with 3D-CRT technique or IMRT in escalated doses. Higher incidence of chronic GU toxicity in IMRT with hormonal treatment is compensated enough by decrease of total risk of GU toxicity (G3 toxicity 9.4 % vs. 19.4 % in IMRT vs. 3D-CRT group). For evaluation of adjuvant hormonal therapy, the number of patients in our study is not sufficient.

Úvod do problematiky

Vliv techniky radioterapie a eskalace dávky na chronickou gastrointestinální toxicitu

Zevní radioterapie patří vedle radikální prostatektomie a intersticiální brachyterapie ke kurativním léčebným metodám lokalizovaného karcinomu prostaty. Předpokladem kurativního efektu je aplikace dostatečné dávky do cílového objemu. V několika randomizovaných studiích byl potvrzen vliv eskalace dávky na biochemickou kontrolu [2, 7, 23, 35], ve studii M. D. Anderson byl prokázán i vliv na snížení rizika distančních metastáz [23]. Navyšování dávky je ovšem spojeno s rostoucím rizikem toxicity. Trojrozměrná konformní radioterapie umožňuje přizpůsobit tvar svazku záření cílovému objemu a v porovnání s konvenční radioterapií tak nabízí šetření zdravých tkání. Díky tomu je možné pomocí 3D-CRT navyšovat dávku až na 75-80 Gy [25, 30], nicméně při dávkách 74-79,2 Gy bylo ve všech randomizovaných studiích popisováno signifikantní zvýšení chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně. Genitourinární toxicita zůstala i přes navýšení dávky obdobná [2, 7, 23, 35]. Vzhledem k toxicitě je pro vyšší dávky vhodnější použití radioterapie s modulovanou intenzitou, která umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru a tvarování svazku záření s výraznějším poklesem dávky na okrajích cílového objemu. Snížení chronické GI toxicity za použití IMRT bylo prokázáno ve studii Zelefskeho a kol. porovnávající data od více než 1500 pacientů. Ti byli ozáření dávkou 68-81 Gy á 1,8 Gy technikou 3D-CRT nebo IMRT. Toxicita byla hodnocena podle NCI kritérií, přičemž GI toxicitu \geq G2 mělo 6 % pacientů, G3 1 % pacientů. Pravděpodobnost výskytu toxicity \geq G2 v 10 letech byla 9 %, signifikantně méně pro skupinu IMRT vs. 3D-CRT (5 % vs. 13 %). Pro pacienty ozářené dávkou 70,2 Gy to bylo 7 %, při dávce 75,6 Gy 18 %, při 81 Gy pouze 5 %. Pokles v toxicitě při eskalaci dávky na 81 Gy vysvětluje právě použití IMRT u všech pacientů v této podskupině. Riziko G3 toxicity v 10 letech bylo 1 %, při použití IMRT $<$ 1 % [34].

Kombinace radioterapie s hormonální terapií vede ke snížení rizika relapsu, incidence metastáz a k prodloužení celkového přežití. Tato efektivita byla prokázána při totální androgenní blokadě trvající 2 měsíce před ozářením a v průběhu ozáření [13, 21, 24]. Další studie zkoumající vhodnou délku hormonální terapie jsou sice různorodé, adjuvantní podání se pohybuje od několika měsíců do 2,5 let, ve studii RTOG 85-31 dokonce do progresu, nicméně kromě studie Quebec L-200 [15] se shodují v tom, že delší aplikace je lepší než kratší [3, 4, 5, 6, 8, 12, 22]. Ve všech těchto studiích byla při ozáření aplikována dávka 66-70 Gy, pro vyšší dávky záření nemáme o kombinaci s hormonální terapií informace z randomizovaných studií.

Na rozvoji chronické gastrointestinální toxicity se kromě dávky a objemu rekta ozářeného určitou dávkou podílí i další faktory na straně pacienta. Jsou jimi věk, předchozí operační zákroky v dutině břišní, přítomnost hemoroidů, divertikulitidy, střevních zánětů či diabetu. V několika pracích je popsán také vliv hormonální terapie, zejména adjuvantního podávání [9, 10, 16, 19, 20, 25, 26, 27, 28].

Kombinace radioterapie s hormonální léčbou a její vliv na toxicitu léčby

V randomizované studii, která porovnávala pacienty ozářené technikou 3D-CRT v dávce 68 Gy vs. 78 Gy byl prokázán vliv hormonální terapie na akutní GI toxicitu, a to ve smyslu snížení incidence, naopak akutní GU toxicita byla zvýšena. Chronická GI toxicita nebyla hormonální léčbou ovlivněna, chronická GU toxicita byla u pacientů s hormonální terapií vyšší, zejména díky četnějším nykturiím. V této studii byla hodnocena dohromady skupina pacientů s neoadjuvantní i adjuvantní léčbou, takže případný vliv adjuvantní terapie nelze odlišit. Neoadjuvantní terapie trvala 0-7 měsíců, celkové trvání hormonální léčby bylo 6 měsíců nebo 3 roky v závislosti na podávajícím pracovišti [20].

Ve studii RTOG 94-06 byly randomizováni pacienti do 3 ramen s eskalací dávky pomocí 3D-CRT. Celkem bylo vyhodnoceno 547 pacientů ozářených dávkou 68,4 Gy, 73,8 Gy nebo 79,2 Gy. Neoadjuvantní hormonální terapie ve formě aplikace LHRH, ev. s nesteroidním antiandrogenem, byla zahájena 2-3 měsíce před ozářením a ukončena nejpozději 3 měsíce po radioterapii. Kromě vlivu na akutní GU toxicitu (G2 toxicita 22 % vs. 32 %), nebylo prokázáno žádné jiné ovlivnění toxicity [28].

Oproti tomu Schultheiss a kol. porovnávali retrospektivně 712 pacientů ozářených konvenční a konformní technikou. Popisují zvýšené riziko chronické GI i GU toxicity u pacientů, kteří měli neoadjuvantní hormonální terapii [27].

Podobně Liu a kol. zjišťovali vliv neoadjuvantní hormonální terapie. Zhodnotili výsledky u 1192 pacientů ozářených konvenční nebo konformní technikou v dávce 52,5-72 Gy, z nichž 40 % mělo neoadjuvantní hormonální terapii s mediánem trvání 5 měsíců. Riziko pozdní GI toxicity G3 bylo zvýšené u pacientů, kteří měli krátkodobou neoadjuvantní hormonoterapii trvající ≤ 2 měsíce [19].

Sanguineti a kol. porovnávali výsledky 182 pacientů ozářených technikou 3D-CRT v dávce 70 nebo 76 Gy v závislosti na stadiu a komorbiditách. Neoadjuvantní hormonální terapii mělo 117 z nich, a to s mediánem trvání 4,2 měsíce. Osmdesát osm pacientů pokračovalo ještě v adjuvantní hormonální terapii po dobu minimálně jednoho roku. Pacienti s adjuvantní léčbou měli 2,23x vyšší riziko pozdní GI toxicity G2-4 oproti pacientům bez adjuvance. Riziko GI toxicity G2-4 ve dvou letech bylo 30,3 % vs. 14,1 % ve prospěch pacientů bez adjuvantní hormonoterapie [26].

Vlivem adjuvantní terapie se zabývali též Feigenberg a kol. Vyhodnotili 1204 pacientů ozářených technikou 3D-CRT s mediánem dávky 74 Gy. Devět set čtyřicet pět pacientů nedostávalo žádnou hormonální terapii, 140 mělo krátkodobou adjuvantní léčbu ≤ 6 měsíců a 119 dlouhodobou adjuvantní léčbu > 6 měsíců. Toxicita byla hodnocena podle FC-LENT kritérií. V multivariační analýze byl hodnocen vliv věku, PSA, GS, T

stadia, přítomnosti diabetes mellitus, celkové dávky, velikosti ozařovaného pole, použití stínění na rektum a hormonální léčby. Jediným prediktivním faktorem pro rozvoj \geq G2 GU byla hormonální terapie, s rizikem postižení v 5 letech 8 % u pacientů bez hormonální léčby, 8 % s krátkodobou hormonální terapií a 14 % u pacientů s dlouhodobou hormonální terapií. Pro GI toxicitu \geq G2 byly prediktivními faktory věk, vyšší dávka, chybějící stínění na rektum a hormonální léčba. Riziko \geq G2 toxicity v 5 letech bylo 17 % u pacientů bez hormonální terapie, 18 % při krátkodobé a 26 % při dlouhodobé hormonální terapii. Dlouhodobá adjuvantní léčba > 6 měsíců tedy vedla ke zvýšení rizika chronické GI i GU toxicity [9]. Naopak snížení rizika chronické toxicity díky hormonální léčbě popisují Lawton a kol. Analyzovali data 2922 pacientů ze studií RTOG 85-31, 86-10 a 92-02. Medián sledování byl 10,3 let. Pacienti byli léčeni radioterapií na oblast pánve v dávce 44-46 Gy s boostem na prostatu a semenné vajíčky do celkové dávky 65-70 Gy. Hormonální terapie byla přidána buď jako neoadjuvantní a konkomitantní v celkové délce 4 měsíce, nebo adjuvantní v podobě 2 let aplikace LHRH analoga. Toxicita byla hodnocena podle RTOG kritérií. Pacienti s krátkodobou hormonální terapií měli signifikantně nižší výskyt chronické GI i GU toxicity \geq G3 oproti pacientům se samotnou radioterapií. Pacienti s dlouhodobou hormonální léčbou měli signifikantně nižší výskyt \geq G3 GU toxicity, GI toxicita nebyla snížena signifikantně [16].

Fiorino a kol. shromáždili data od 402 pacientů s karcinomem prostaty léčených ve třech centrech včetně DVH pro rektum. Nemocní byli ozařeni ze tří nebo čtyř polí. Čtyřasedmdesát pacientů bylo z vyhodnocení vyřazeno pro velký objem rekta naplněného stolicí nebo vzduchem. Do hodnocení bylo zahrnuto 229 pacientů ozařených dávkou 70-76 Gy. Medián sledování byl 30 měsíců s rozmezím 12-85 měsíců. Sto třicet devět pacientů bylo léčeno samostatnou radioterapií, 90 bylo ozařováno po radikální prostatektomii s adjuvantním či salvage záměrem. Riziko \geq G2 pozdní rektální toxicity v podobě enterorhagie

bylo 10,7 %. Nejsilnějšími prediktory postižení byla celková dávka, rozdělení pacientů dle DVH a adjuvantní hormonální terapie [10].

Hypotéza

Podávání hormonální terapie před, v průběhu a po ozáření prostaty pomocí radioterapie s modulovanou intenzitou má vliv na incidenci chronické radiační gastrointestinální toxicity.

Cíle disertační práce

- Shromáždit klinická a dozimetrická data pacientů s karcinomem prostaty ozářených technikou IMRT s nebo bez současné hormonální terapie
- Sledovat akutní toxicitu gastrointestinální a genitourinární
- Vyhodnotit incidenci akutní toxicity u pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie
- Sledovat chronickou toxicitu gastrointestinální a genitourinární
- Vyhodnotit incidenci a závažnost chronické toxicity u pacientů s androgenní blokádou a porovnat jí s toxicitou u pacientů bez hormonální terapie
- Na základě výsledků vyvodit závěry významné pro klinickou praxi

Materiál a metody

Od prosince 1997 do prosince 2007 bylo na Klinice onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice v Hradci Králové ozářeno pro lokalizovaný karcinom prostaty 565 pacientů, z toho 331 (58,6 %) pacientů technikou 3D-CRT a v období od června 2003 potom 234 (41,4 %) pacientů technikou IMRT. U pacientů ozářených technikou 3D-CRT bylo hodnotitelných 320 pacientů, kteří dokončili ozáření a byli dále sledováni. Dávka záření se u nich pohybovala v rozmezí 60-74,1 Gy, lze je rozdělit do dvou skupin s mediánem dávky 70 Gy a 74 Gy. Ve skupině ozářených IMRT byla dávka záření 78 Gy nebo 82 Gy, jednomu pacientovi byla z důvodu poruchy aplikována dávka 77,6 Gy, kdy z plánovaných 78 Gy nebylo při jedné frakci ozářeno jedno pole.

Jednomu pacientovi byla z plánovaných 82 Gy dávka změněna na 70 Gy z důvodu přítomnosti tenkého střeva v blízkosti PTV. Tento pacient byl pro významně nižší dávku z našeho retrospektivního hodnocení vyňat. Celkem 73 pacientů ze skupiny IMRT (73/233, 31,3 %) bylo ozářeno technikou simultánního integrovaného boostu, to znamená, že uvedená dávka byla aplikována na prostatu, na oblast semenných váčků byla dávka nižší (73,8 Gy). Technika SIB se týkala všech pacientů ozářených dávkou 82 Gy. Zbývajících 160 pacientů (160/233, 68,7 %) bylo ozářeno dávkou 78 Gy na oblast prostaty i semenných váčků.

Vzhledem k předpokládaným rozdílům v ozáření rizikových orgánů jsme pro naše retrospektivní hodnocení zvolili kromě celkového porovnání pacientů s a bez hormonální ablace také porovnání ve skupině 3D-CRT a IMRT.

Před zahájením léčby všichni pacienti podstoupili biopsii či transuretrální resekci k histologické verifikaci karcinomu a určení Gleason skóre. Po vyslovení informovaného souhlasu s léčbou dále absolvovali fyzikální vyšetření včetně digitálního rektálního vyšetření (DRE), odběr PSA, CT malé pánve, transrektální ultrasonografii prostaty (TRUS), celotělovou scintigrafii skeletu pomocí ^{99m} technecia, RTG plic a UZ břicha. Pacienti s rizikem postižení uzlin vyšším než 15 % dle Roachovy formule byli prezentováni urologům k provedení pánevní lymfadenektomie ($\% \text{ riziko N+} = 2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10$).

Na základě vstupních vyšetření byli pacienti rozděleni do 3 skupin dle stupně rizika relapsu dle National Comprehensive Cancer Network guidelines (Tab 3). Pacienti nízkého rizika měli klinické stadium T1-T2a, GS ≤ 6 a PSA nižší než 10 ng/ml. Pacienti středního rizika měli stadium T2b-T2c, GS 7 nebo PSA 10-20 ng/ml. Pacienti s klinickým stadiem T3a a vyšším, GS 8 a vyšším nebo PSA nad 20 ng/ml byli zařazeni do skupiny vysokého rizika. U pacientů vysokého rizika byla podávána hormonální terapie v podobě neoadjuvantní a konkomitantní androgenní blokády podáváním flutamidu a LHRH analoga po dobu 4-6 měsíců před a v průběhu ozáření. Pacienti s vysokým GS (8-10) byli

léčení dlouhodobou androgenní ablací podáváním LHRH analoga nebo provedením bilaterální orchiektomie.

Technika radioterapie

Pacienti byli ozařováni v supinační poloze s horními končetinami zkříženými na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí podložky pod kolena od poloviny stehen po chodidla, v menším počtu případů pomocí vakuové podložky od poloviny stehen po chodidla. Byli poučeni o potřebě komfortní náplně močového měchýře před plánovacím CT i před každou frakcí ozáření.

3D-CRT

U pacientů ozářených technikou 3D-CRT byl použit 3D plánovací systém Cadplan 2.7.9. (Varian). Plánovací CT řezy byly provedeny v rozestupu 5 mm od přechodu L5/S1 po oblast přibližně 2 cm pod úrovní sedacích hrbolů. CTV zahrnoval celou prostatu a bazi semenných váčků, v případě grafické nebo palpační infiltrace SV byly do CTV zahrnuty semenné váčky celé. PTV byl definován jako CTV s lemem 10 mm a byl vytvořen automatickou objemovou expanzí kolem CTV. Rizikové orgány byly konturovány v řezech PTV a v řezech 1 cm nad a pod oblastí PTV. Ozáření probíhalo pomocí čtyř stejně vážených polí s klíny (30, 90, 270 a 330°). Svazek záření byl tvarován pomocí vícelistového kolimátoru, kde kvůli polostínu byl ještě ponechán lem 10 mm mezi vnějšími okraji lamel kolimátoru a konturou PTV. Dávka záření byla specifikována do ICRU bodu lokalizovaného v izocentru a normalizována na 100 %. Předepsaná dávka byla u stádií T1 a T2 70 Gy, u stadia T3 74 Gy v 35 resp. 37 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Pokrytí PTV bylo v rozmezí 95 – 107 % dávky, 95 % izodoza ideálně pokrývala celé PTV, nicméně pokud nebylo možno tohoto parametru dosáhnout, jako vyhovující bylo považováno pokrytí PTV 93 % izodozou. Limity na rizikové orgány byly maximálně 35 % objemu rekta a 45 % objemu močového měchýře

ozářených předepsanou dávkou. Verifikace byla prováděna v týdenních intervalech pomocí elektronického portálového zobrazení (PortalVision 3.8. Varian). Nastavení pacienta bylo korigováno v případech, kdy odchylka od kterékoliv osy byla větší než 6 mm.

IMRT

U pacientů ozářených IMRT byly plánovací CT řezy provedeny po 3 mm v rozsahu od L5/S1 až po oblast přibližně 2 cm pod hrboly sedací kosti. Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (CadPlan R.6.3.6. Helios/Eclipse 7.3, Varian).

U techniky IMRT CTV zahrnoval celou prostatu a bazi semenných váčků, pokud nebyly postiženy. V případě grafického či palpačního podezření na invazi do semenných váčků zahrnovalo CTV prostatu a celé semenné váčky. PTV byl tvořen automatickou expanzí kolem CTV v rozsahu 10 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) jsme konturovali v řezech PTV a v rozsahu do 1 cm nad a pod zakresleným PTV. K ozáření bylo zvoleno 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260 a 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna pomocí dynamického vícelistového kolimátoru technikou sliding window. Předepsaná dávka byla 78 Gy v 39 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Dávka byla specifikována do ICRU bodu, který byl lokalizován do izocentra. Při vlastním plánování a schvalování plánu byla dodržována celá řada limitů. Pokrytí PTV bylo hodnoceno jako dostatečné při aplikaci minimálně 95 % dávky v 95 % objemu PTV. Tolerované rozmezí dávky na oblast PTV bylo 95 – 107 % předepsané dávky. Dávku 70 Gy mohlo obdržet maximálně 25 % objemu močového měchýře. Pro rektum byly limity stanoveny na 70 Gy maximálně na 25 % objemu rekta a 75 Gy maximálně na 15 %, resp. 15 ccm rekta. Verifikace nastavení pacienta byla prováděna v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

U techniky simultánního integrovaného boostu byly konturovány dva objemy CTV, a to CTV1, který zahrnoval samostatnou prostatu a CTV2, který zahrnoval samotné semenné váčky. PTV1 a PTV2 byly

vytvořeny expanzí 10 mm kolem CTV1 a CTV2, oblast průniku PTV1 a PTV2 byla přiřazena k PTV1. Rizikové orgány byly zakreslovány stejně jako u techniky bez SIB 1 cm nad a pod oblast PTV. Ozáření probíhalo opět z 5 koplanárních polí (45, 100, 180, 260 a 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna pomocí dynamického vícelistového kolimátoru technikou sliding window. Předepsaná dávka pro PTV1 byla 82 Gy v 41 frakcích, 2 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu, pro PTV2 dávka 73,8 Gy v 41 frakcích, 1,8 Gy na frakci, ozáření 5 dnů v týdnu. Kritéria pro plánování a schvalování plánu byla stejná jako při technice IMRT, tj. dávka na PTV 95 – 107 % předepsané dávky, 95 % objemu PTV pokryto 95 % dávky, $D_{70} \leq 25$ % objemu močového měchýře, ≤ 25 % objemu rekta, D_{75} pro rektum ≤ 15 %, resp. 15 ccm. Verifikace byla prováděna opět v týdenních intervalech s tolerancí odchylky do 6 mm.

Sledování pacientů

Všichni pacienti byli sledováni jak v průběhu radioterapie, tak po jejím skončení. Vyšetření v průběhu ozáření probíhalo minimálně 1x týdně a při poslední frakci ozáření. Následovala kontrola za jeden měsíc po ukončení radioterapie a posléze za 3 měsíce po ukončení radioterapie. Další kontroly byly plánovány v odstupu 3 měsíců po dobu dvou let, v dalších třech letech potom v odstupu 6 měsíců. Po pěti letech od ukončení léčby byli pacienti sledováni jedenkrát ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření včetně DRE a kontrolního odběru PSA. Zobrazovací vyšetření byla prováděna pouze v případě elevace PSA a podezření na diseminaci. Anamnéza byla při každé kontrole cílena zejména na symptomy gastrointestinální a genitourinární toxicity. Monitorování akutní toxicity probíhalo podle kritérií EORTC/RTOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group). Pro hodnocení chronické toxicity jsme použili klasifikaci RTOG + FC-LENT (Radiation Therapy

Oncology Group + Fox Chase Modification of Late Effects Normal Tissue Scale), která umožňuje přesnější hodnocení enterorhagie, hematurie a inkontinence než jiné klasifikace.

Statistika

Pravděpodobnost rozvoje chronické toxicity v čase byla odhadována metodou Kaplana a Meiera [14]. Riziko chronické GI toxicity stupeň 2-3, GI toxicity stupeň 3, GU toxicity stupeň 2-4 a GU toxicity stupeň 3-4 jsme stanovili v celém souboru pacientů a zvláště pro 3D-CRT a IMRT. V takto definovaných podskupinách pacientů jsme analyzovali vliv hormonální léčby, neoadjuvantní hormonální léčby a adjuvantní hormonální léčby na rozvoj chronické toxicity v čase. Rozdíly mezi podskupinami byly zjišťovány pomocí log-rank testu.

V multivariační analýze jsme metodou Coxovy regrese zkoumali vliv hormonální léčby na chronickou toxicitu společně s dalšími vybranými parametry, které mohou riziko chronické toxicity předpovídat. Diskrétními proměnnými byly hormonální léčba, pánevní lymfadenektomie, respektive TURP/TVPE. Spojitými proměnnými byly věk a dávka záření. Pro jednotlivé parametry bylo stanoveno relativní riziko a 95 % interval spolehlivosti.

Statistické vyhodnocení bylo provedeno pomocí programu NCSS 2007 (Jerry Hintze, 2006).

Výsledky

Analýza věkové struktury pacientů, TNM stadia, hodnoty GS a PSA, zařazení do rizikové skupiny, přítomnosti či absence hormonální terapie, předchozích urologických výkonů a lymfadenektomie je popsána v příložené tabulce (Tab 1).

Medián sledování byl ve skupině pacientů ozářených 3D-CRT 8,7 let, tj. 104,4 měsíce (2,4-180 měsíců). U pacientů léčených IMRT to bylo 5 let, tj. 60 měsíců (7,2-110,4 měsíce).

Tabulka 1. Charakteristika souboru

	IMRT	3D-CRT
Počet pacientů	233	320
Věk	69,3 (51-84)	69,1 (48-81)
Stadium		
T1	16 (6,9 %)	50 (15,6 %)
T2	92 (39,5 %)	174 (54,4 %)
T3	125 (53,6 %)	96 (30 %)
GS		
2-6	164 (70,4 %)	239 (74,7 %)
7	44 (18,9 %)	45 (14,1 %)
8-10	25 (10,7 %)	36 (11,2 %)
PSA	10,0 (0,6-78,9)	12,1 (0,1-150,0)
Riziko		
Nízké	24 (10,3 %)	59 (18,4 %)
Střední	73 (31,3 %)	110 (34,4 %)
Vysoké	136 (58,4 %)	151 (47,2 %)
Provedení PLA	71 (30,5 %)	97 (30,3 %)
Předchozí výkon na prostatě		
Biopsie	202 (86,7 %)	222 (69,4 %)
TURP	22 (9,4 %)	75 (23,4 %)
TVPE	9 (3,9 %)	23 (7,2 %)
Dávka (Gy – počet pacientů)	78 – 160 (68,7 %) 82 – 73 (31,3 %)	70 – 229 (71,6 %) 74 – 91 (28,4 %)
Hormonální ablace		
Bez hormonální ablace	87 (37,3 %)	191 (59,7 %)
Neadjuvantní	129 (55,4 %)	102 (31,9 %)
Neoadjuvantní + adjuvantní	17 (7,3 %)	27 (8,4 %)
Follow-up (měsíce)	60 (7,2 – 110,4)	104,4 (2,4 – 180)

Akutní toxicita

U pacientů ozářených technikou 3D-CRT nebyla zaznamenána žádná GI toxicita 4. stupně. Toxicitu G1 mělo 40,6 % pacientů, G2 32,8 % pacientů, G3 GI toxicita se objevila pouze u 1 pacienta. Akutní GU toxicita G1 postihla 37,8 % pacientů, G2 toxicitu mělo 22,8 %, G3 5 % a toxicita 4. stupně se vyskytovala u 2,8 % pacientů.

Ve skupině IMRT se nevyskytovala akutní GI toxicita 3. a 4. stupně, toxicitu G1 mělo 49,4 %, toxicitu G2 12,9 % pacientů. Akutní GU toxicita se vyskytovala častěji, G1 u 35,6 % pacientů, G2 u 18,0 % pacientů, G3 toxicitu mělo 10,7 % pacientů a byla většinou způsobena zvýšenou frekvencí močení. G4 toxicita se vyskytovala u 3,0 % pacientů, u všech byla způsobená uretrální obstrukcí s nutností zavedení permanentního močového katetru (PMK). Toxicita 3. i 4. stupně byla u všech pacientů přechodná, do 12 týdnů od ukončení ozáření se frekvence močení snížila a močový katetr byl u všech pacientů kromě jednoho odstraněn bez nutnosti opětovného zavedení. Výše zmíněný pacient s přetrvávající nutností katetrizace podstoupil následně transuretrální resekci prostaty, po které byl PMK rovněž odstraněn.

Chronická toxicita

Mezi pacienty ozářenými technikou 3D-CRT bylo bez projevů chronické gastrointestinální toxicity 46,6 % mužů. Projevy toxicity 1. stupně mělo 31,9 % pacientů, 14,7 % pacientů mělo toxicitu G2 a 6,3 % pacientů toxicitu G3. Toxicita 4. stupně nebyla zaznamenána. Genitourinární toxicity bylo ušetřeno 45,9 % pacientů. GU toxicitu 1. stupně mělo 25,9 %, 2. stupně 10 % a 3. stupně 19,4 % pacientů. Toxicita 4. stupně s nutností cystektomie byla zaznamenána u jednoho pacienta, tj. 0,3 %.

U pacientů ozářených IMRT též nebyla zaznamenána GI toxicita 4. stupně. Bez projevů chronické GI toxicity zůstalo 51,9 % nemocných, toxicitu 1. stupně mělo 27,9 % pacientů, G2 toxicitu 14,6 % a G3

toxicitu 5,6 % pacientů. Bez projevů genitourinární toxicity bylo 53,2 % pacientů, G1 chronickou GU toxicitu jsme zaznamenali u 30 %, G2 u 7,3 % a G3 u 9,4 % pacientů.

Na chronické GI toxicitě G2 se podílí nejvíce enterorrhagie, a to jak u pacientů po ozáření 3D-CRT, tak po IMRT. Obdobně jsou zastoupeny v obou skupinách inkontinence stolice a četnější frekvence vyprazdňování. U 3D-CRT jsou navíc zastoupeny průjmy. Užití analgetik je mírně četnější ve skupině IMRT. Na GI toxicitě G3 se v obou skupinách podílí víceméně stejnou měrou enterorrhagie a inkontinence stolice. Na chronické GU toxicitě G2 se podílí nejvyšší měrou inkontinence. U 3D-CRT je výrazněji zastoupeno krvácení, z menší části potom nykturie a nutnost užití analgetik. U IMRT je hematurie přibližně stejně častá jako nykturie, užití analgetik se nevyskytuje vůbec, část symptomů tvoří zvýšená frekvence močení. GU toxicita G3 je u pacientů po ozáření 3D-CRT tvořena z nadpoloviční většiny strikturami uretry, dále se podílí inkontinence moči, méně nykturie a hematurie. U IMRT je na G3 GU toxicitě oproti 3D-CRT o něco menší podíl striktur uretry i inkontinence moči, dále je zastoupena hematurie, nykturie a nejméně frekvence močení.

Porovnání pacientů s hormonální terapií a bez hormonální terapie

Při porovnání všech ozářených pacientů dohromady jsme neprokázali signifikantní rozdíly v GI toxicitě G2-3 nebo G3 ani v GU toxicitě G2-4 nebo G3-4 mezi nemocnými s hormonální terapií vs. bez hormonální léčby. Ve skupině pacientů ozářených technikou 3D-CRT nebyly signifikantní rozdíly v GI toxicitě G2-3 nebo G3, i když u pacientů s hormonální terapií byl výskyt toxicity mírně vyšší ($p = 0,484$ resp. $0,077$). V GU toxicitě G2-4 resp. 3-4 také nebyly prokázány signifikantní rozdíly ($p = 0,315$ resp. $0,150$), pacienti s hormonální terapií ale měli tendenci k nižšímu výskytu toxicity. U pacientů ozářených IMRT jsme neprokázali rozdíly v chronické GI toxicitě G2-3

resp. G3. Chronická genitourinární toxicita G2-4 resp. 3-4 byla mezi pacienty s hormonální terapií častější, toxicita G3-4 signifikantně ($p = 0,045$).

V multivariační analýze jsme hodnotili vliv věku, dávky, hormonální terapie, PLA a předchozího výkonu na prostatě (TURP nebo TVPE) ve skupinách pacientů, kde byly patrné rozdíly mezi nemocnými s hormonální terapií a bez ní. Pro GI toxicitu G3 mezi všemi pacienty nebyl nalezen významný prediktor, nejsilnějším faktorem je PLA s relativním rizikem 1,856 ($p = 0,078$). Mezi pacienty ozářenými 3D-CRT je pro GI toxicitu G3 významným faktorem dávka ($p = 0,0001$). Hormonální terapie zde má vliv protektivní (RR 0,21, $p = 0,027$).

Pro GU toxicitu G3-4 ve skupině 3D-CRT má nejvýznamnější vliv předchozí výkon na prostatě (RR 2,731, $p = 0,0002$). Hormonální terapie je druhým nejsilnějším faktorem (RR 0,466, $p = 0,072$). Ve skupině IMRT je pro GU toxicitu G2-4 významným faktorem věk (RR 1,06, $p = 0,036$), pro toxicitu G3-4 není žádný faktor statisticky významný. Nejsilnější vliv má PLA (RR 2,33, $p = 0,052$), věk (RR 1,078, $p = 0,064$) a hormonální terapie (RR 2,781, $p = 0,08$).

Při dodatečném rozdělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou byla ve všech hodnocených skupinách (IMRT, 3D-CRT, všichni ozářeni) stejná GI toxicita G3, v toxicitě G2-3 byla patrná tendence k nižší míře toxicity u nemocných s adjuvantní léčbou a vyšší míře toxicity nemocných s neoadjuvantní léčbou. Žádný z těchto výsledků ale nebyl statisticky signifikantní. GU toxicita G2-4 naopak jeví ve skupině všech ozářených tendenci k horšímu průběhu při adjuvantní hormonální terapii, ve skupině 3D-CRT je tento rozdíl signifikantní ($p=0,015$ neoadjuvantní vs. adjuvantní). Porovnání léčby adjuvantní resp. neoadjuvantní vs. bez hormonální léčby nedosahuje statistické signifikance. GU toxicita G3-4 opět mezi všemi ozářenými jeví tendenci ke zhoršení při adjuvantní hormonální léčbě, ovšem nikoli signifikantně, mezi 3D-CRT pacienty je signifikantní rozdíl v podskupině neoadjuvantní vs. adjuvantní ($p=0,018$) a neoadjuvantní vs. bez léčby ($p=0,030$). Při porovnání adjuvantní hormonální terapie

vs. bez léčby není rozdíl signifikantní ($p=0,332$). U pacientů ozářených IMRT v GU toxicitě rozdíly nejsou.

Nutno ovšem vzít v úvahu, že pacientů s adjuvantní léčbou bylo v našem souboru minimum – 27 ve skupině 3D-CRT a pouze 17 ve skupině IMRT. Z toho pozorovaná událost (toxicita) se vyskytuje u 12 nemocných z 27 3D-CRT a jenom u 2 ze 17 IMRT.

Diskuze

Závislost výsledku léčby karcinomu prostaty na aplikované dávce byla jednoznačně prokázána v radiobiologických i klinických randomizovaných studiích [2, 7, 11, 17, 23, 33, 35]. Eskalace dávky přináší zlepšení biochemické kontroly a snížení výskytu distančních metastáz [11, 23], nese s sebou ale zvýšení rizika chronické toxicity, zejména gastrointestinální [2, 7, 23]. To se podařilo částečně eliminovat zavedením radioterapie s modulovanou intenzitou. IMRT umožňuje zvýšení dávky při zachování nebo dokonce snížení incidence chronické gastrointestinální toxicity, incidence chronické genitourinární toxicity zůstává přibližně stejná [1, 31, 34].

Efekt kombinace radioterapie s hormonální terapií byl prokázán v několika randomizovaných studiích. Kombinovaná léčba snižuje riziko relapsu a prodlužuje celkové přežití, a to již při trvání androgenní blokády 2 měsíce před ozářením a v průběhu ozáření, tj. celkem necelé 4 měsíce [13, 21, 24]. Další zlepšení výsledků přináší prodloužení podávání hormonální léčby adjuvantně po radioterapii po dobu až 2,5 let [3, 4, 5, 6, 8, 12, 22].

Vliv hormonální terapie na gastrointestinální a genitourinární toxicitu není stále zcela jasný, neboť výsledky jednotlivých studií se rozcházejí jak v akutní, tak v pozdní toxicitě. Údaje jsou většinou z retrospektivních studií. Všechny dostupné informace jsou od pacientů ozářených technikou 3D-CRT.

Cílem této práce bylo zjistit, zda hormonální léčba významně ovlivňuje riziko chronické gastrointestinální toxicity po radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty. Dále vyhodnotit vliv hormonální léčby na toxicitu u pacientů ozářených technikou IMRT oproti 3D-CRT, neboť z literatury dostupná data jsou pouze od pacientů ozářených technikou 3D-CRT. A konečně i porovnat riziko chronické genitourinární toxicity u pacientů s hormonální terapií a bez ní.

V této práci jsme hodnotili chronickou toxicitu u pacientů s hormonální ablací a bez ní, a to celkově a odděleně u dvou technik radioterapie. U všech pacientů byl shodný způsob konturace cílového objemu a rizikových struktur i stejná kritéria pro hodnocení toxicity. Pacienti ozáření technikou 3D-CRT byli ozáření dávkou 70 nebo 74 Gy, pacienti ozáření technikou IMRT obdrželi dávku 78 nebo 82 Gy. Akutní GI toxicitu \geq G2 mělo 33,8 % pacientů ozářených konformně a 12,9 % pacientů ozářených IMRT. Akutní GU toxicitu \geq G2 mělo 30,6 % pacientů ze skupiny 3D-CRT a 31,7 % ze skupiny IMRT. Chronická GI toxicita \geq G2 se vyskytla u 21 % ozářených 3D-CRT a 20,2 % ozářených IMRT. Chronická GU toxicita \geq G2 postihla 29,7 % ozářených 3D-CRT a 16,7 % ozářených IMRT. I přes vyšší dávku je tedy ve skupině pacientů ozářených IMRT nižší míra akutní GI a chronické GU toxicity, akutní GU a chronická GI toxicita se v obou skupinách neliší.

Při porovnání všech pacientů s hormonální terapií a bez ní jsme nezaznamenali rozdíly v chronické GI ani GU toxicitě. U pacientů ozářených 3D-CRT též nebyly nalezeny signifikantní rozdíly, i když je zde patrná tendence k vyšší chronické GI toxicitě a nižší GU toxicitě u pacientů s hormonální ablací. Ve skupině mužů ozářených IMRT nebyly rozdíly v chronické GI toxicitě, chronická GU toxicita byla vyšší u pacientů s hormonální terapií, toxicita G3-4 byla zvýšena signifikantně ($p=0,045$). Při rozdělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní hormonální léčbou je ve všech skupinách patrná tendence ke snížení chronické GI toxicity G2-3 při adjuvantní a zvýšení při

neoadjuvantní léčbě. GU toxicita je naopak při adjuvantní terapii vyšší než při neoadjuvantní hormonální ablaci nebo u pacientů pouze ozářených, a to ve skupině všech nemocných a ve skupině 3D-CRT, kde je tento rozdíl statisticky signifikantní. Ve skupině IMRT nebyly potvrzeny žádné rozdíly v GU toxicitě.

Předpokladem možného vlivu na toxicitu radioterapie je jednak změna ve velikosti prostaty, jednak působení samotného LHRH na tkáň rekta a močového měchýře.

Samotná prostata se vlivem hormonální ablace zmenšuje. Tyto změny jsou nejvýraznější v prvních třech měsících hormonální léčby, ale projevují se i v následujícím období. Lilleby a kol. porovnávali objem prostaty na CT/MRI v průběhu 12 měsíců a prokázali na 13 pacientech snížení objemu prostaty o 18, 35 a 46 % za 1, 6 a 12 měsíců od zahájení hormonální ablace [18]. Sanguineti a kol. pak porovnávali objem prostaty v průběhu 3D-CRT radioterapie u pacientů s hormonální ablací a bez ní. Měřili objem prostaty na plánovacím CT před zahájením radioterapie a na kontrolním CT v posledním týdnu ozáření, tj. průměrně po 2,5 měsíce. Pacienti s hormonální terapií zahájili léčbu průměrně 3 měsíce před ozářením. Změna v objemu prostaty byla u pacientů bez hormonální terapie téměř identická jako u pacientů s hormonální ablací (7,0 % vs. 7,3 %). Nicméně ve skupině pacientů s androgenní blokadou ti, kteří zahájili léčbu před ≤ 3 měsíci měli výrazně větší změnu objemu prostaty oproti pacientům, u nichž trvala androgenní ablace delší dobu (14,2 % vs. 1,1 %) [26].

V důsledku zmenšení prostaty dochází ke zmenšení ozařovaného objemu a tím i snížení expozice rekta a močového měchýře. V detailním porovnání DVH u 45 pacientů před a po hormonální terapii prokázali Zelefsky a Harrison snížení objemu rekta ozářeného 95 % předepsané dávky o 18 % a snížení objemu močového měchýře o 46 % [32].

Z uvedeného lze shrnout, že mají-li pacienti antiandrogenní léčbu déle než 3 měsíce, lze očekávat šetření konečníku při menším ozařovaném objemu. Ovšem u pacientů s neoadjuvantní léčbou kratší než 3 měsíce

nutno počítat se změnou objemu prostaty v průběhu ozáření, a tím spíše se zvýšením dávky na rektum.

Druhým možným vysvětlením ovlivnění toxicity hormonální terapií je pravděpodobné působení na reparační procesy v ozářených tkáních. Patologické změny v rektu představují zejména fibrózu a vaskulární nedostatečnost, a to zejména v oblasti submukózy, kde dochází k nadprodukci kolagenu, zeslabování stěny malých arterií s následnými teleangiektáziemi. LHRH agonisté mají inhibiční efekt na epidermal growth factor receptor (EGFR), což je prokázáno na buňkách karcinomu prostaty in vitro [29]. Stejným mechanismem by mohly být ovlivněny i reparativní procesy v ozářených zdravých tkáních. To by vysvětlovalo fakt, že adjuvantní hormonální léčba vedla v některých studiích ke zvýšení GI toxicity, zatímco neoadjuvantní nikoliv. Faktem ale zůstává, že výsledky studií se značně rozcházejí.

Hormonální léčbu dostávali naši pacienti v období 3-4 měsíců před zahájením ozáření. Z toho důvodu by se dalo očekávat spíše snížení chronické GI toxicity na podkladě zmenšení objemu prostaty vlivem ablace androgenů a tím šetření konečníku při radioterapii. Tento předpoklad se v našem souboru ale nepotvrdil. Ve skupině 3D-CRT měli pacienti s hormonální terapií tendenci k horšímu průběhu GI toxicity, ale nikoliv signifikantně, ve skupině IMRT nebyl prokázán žádný rozdíl. Podání adjuvantní hormonální terapie vedlo spíše k protektivnímu vlivu na GI toxicitu G2-3, zatímco neoadjuvantní podání vykazuje tendenci ke zvýšení rizika. Nebyly ale prokázány žádné signifikantní rozdíly, G3 toxicita samotná nebyla ovlivněna. Naše výsledky stran GI toxicity odpovídají závěrům studie RTOG 94-06 [28] a holandské randomizované studie [20], kde též nebyly prokázány žádné rozdíly v chronické GI toxicitě. Obě tyto práce hodnotily pacienty ozářené 3D-CRT dávkou 68-79,2 Gy. Můžeme tedy uzavřít, že ani mezi pacienty ozářenými IMRT do dávky 82 Gy nebyly nalezeny rozdíly v chronické GI toxicitě při porovnání nemocných s hormonální léčbou a bez ní.

Design naší studie se celkem shoduje s prací Peeterse a kol. [20] s trváním hormonální léčby 0-7 měsíců před zahájením radioterapie a vyhodnocením neoadjuvantní i adjuvantní léčby dohromady. Podobně dopadly i naše výsledky chronické GU toxicity, která byla signifikantně vyšší při hormonální terapii ve skupině IMRT. V práci Peeterse a kol. byla GU toxicita častější při hormonální terapii zejména díky čtenějším nykturiím, což by mohlo odpovídat našemu souboru, kde se na GU toxicitě nejvíce podílí striktury uretry a inkontinence moči, ale u pacientů IMRT je oproti 3D-CRT více zastoupena též nykturie, frekvence močení a hematurie. Nicméně celkově ani ve skupině 3D-CRT nebyl v našem souboru vliv na chronickou GU toxicitu prokázán. Naopak pacienti 3D-CRT měli spíše tendenci ke snížení chronické GU toxicity při hormonální ablaci.

Jiný náhled přineslo oddělení pacientů s neoadjuvantní a adjuvantní léčbou. Rozdíly v GU toxicitě ve skupině IMRT tím byly zcela setřeny, naopak mezi 3D-CRT pacienty se ukázalo signifikantní zvýšení GU toxicity při adjuvantní léčbě a snížení při léčbě neoadjuvantní. V této části jsou tedy naše výsledky v souladu se studií Feigenberga a kol., kteří ale při adjuvantní terapii > 6měsíců pozorovali i zvýšení rizika GI toxicity [9]. Naopak protektivní působení krátkodobé neoadjuvantní léčby se shoduje s nálezy Lawton a kol. a jejich rozsáhlým vyhodnocením RTOG studií. Ti ale popisují snížení GU G3 toxicity i při léčbě adjuvantní [16]. Naše výsledky ve skupině 3D-CRT by odpovídaly hypotetickému vlivu LHRH na EGFR s útlumem reparačních procesů s následkem vyšší fibrotizace a nárůstem počtu striktur, které tvoří ve skupině 3D-CRT většinu chronické toxicity. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že většina pacientů s adjuvantní terapií podstoupila bilaterální orchiektomii. Může se tedy jednat o vliv endogenního stimulovaného LHRH nebo o chybějící působení samotného testosteronu.

Závěry stran chronické GU toxicity tedy nejsou tak jednoznačné. Ve skupině 3D-CRT došlo ke zvýšení rizika při adjuvantní terapii a snížení rizika při terapii neoadjuvantní. Ve skupině IMRT nebyl prokázán

rozdíl, ale pacientů s adjuvantní terapií je málo ke spolehlivému vyhodnocení.

Závěry

V této práci byl vyhodnocen vliv hormonální terapie na incidenci chronické gastrointestinální i genitourinární toxicity u pacientů ozářených pro karcinom prostaty buď technikou 3D-CRT v dávce 70 Gy nebo 74 Gy, nebo technikou IMRT v dávce 78 Gy nebo 82 Gy. V chronické gastrointestinální toxicitě, která byla primárním cílem této práce, nebyly nalezeny žádné signifikantní rozdíly mezi pacienty bez hormonální léčby a pacienty s hormonální ablací, a to celkově, ve skupině 3D-CRT, ani ve skupině IMRT. Rozdíly při podání neoadjuvantní vs. adjuvantní hormonální léčby též nebyly signifikantní. V chronické genitourinární toxicitě byl signifikantní vliv hormonální terapie na zhoršení toxicity u pacientů ozářených IMRT. Celkově ani ve skupině 3D-CRT rozdíly prokázány nebyly. Při rozdělení dle typu hormonální léčby bylo u pacientů 3D-CRT s neoadjuvantní terapií prokázáno snížení rizika chronické GU toxicity, zatímco pacienti s adjuvantní hormonální léčbou měli riziko chronické GU toxicity vyšší. Ve skupině IMRT ani v celkovém součtu pacientů nebyly při rozdělení nemocných s neoadjuvantní a adjuvantní hormonoterapií nalezeny signifikantní rozdíly.

Závěrem lze tedy konstatovat, že i přes rozšiřující se indikace hormonální léčby nepůsóbíme pacientům zhoršení chronické gastrointestinální toxicity po ozáření technikou 3D-CRT, ani technikou IMRT v eskalovaných dávkách. Zhoršení chronické genitourinární toxicity ve skupině nemocných ozářených technikou IMRT za současného použití hormonální terapie je bohatě vyváženo snížením celkového rizika oproti 3D-CRT (toxicita G3 19,4 % vs. 9,4 %). Pro spolehlivé vyhodnocení vlivu adjuvantní hormonální ablace není v našem souboru dostatek pacientů.

Použitá literatura

1. 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;73(3): 685-691.
2. 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
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2011 May;12(5):451-9.
9. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. Long-term androgen deprivation increases Grade 2 and higher late morbidity in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):397-405.

10. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, et al. Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiother Oncol*. 2002 Jul;64(1):1-12.
11. 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.
12. 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.
13. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 Jul 14;365(2):107-18.
14. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
15. 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.
16. Lawton CA, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of radiation therapy oncology group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):437-41.
17. 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.
18. Lilleby W, Fosså SD, Knutsen BH, et al. Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation. *Radiother Oncol*. 2000 Nov;57(2):195-200.
19. Liu M, Pickles T, Agranovich A, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jan 1;58(1):59-67.

20. Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, et al. Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Mar 15;61(4):1019-34.
21. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1243-52.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F, et al. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1843-7.
26. Sanguineti G, Marcenaro M, Franzone P, et al. Neoadjuvant androgen deprivation and prostate gland shrinkage during conformal radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2003 Feb;66(2):151-7.
27. Shultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Jan 1;37(1):3-11.
28. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, et al. RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Nov 1;57(3):614-20.
29. Wells A, Souto JC, Solava J, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist limits DU-145 prostate cancer growth by

- attenuating epidermal growth factor receptor signaling. *Clin Cancer Res.* 2002 Apr;8(4):1251-7.
30. Zelefsky 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.
 31. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother. Oncol.* 2000; 55:241-249.
 32. Zelefsky MJ, Harrison A. Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology.* 1997 Mar;49(3A Suppl):38-45.
 33. Zelefsky 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.
 34. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4): 1124-1129.
 35. 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.

Přehled publikační činnosti

původní práce v časopisech s IF

Odrážka K, Doležel 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;13:138-43 ISSN 1365-7852. *IF 2.263*

Odrážka K, Doležel 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;17:784-790. ISSN 1442-2042. *IF 1.460*

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. ISSN 0179-7158. *IF 3.567*

Brodak M, Kosina J, Holub L, Louda M, Odrážka K, Doležel M, Sefrova J, Jansa J, Pacovsky J. Radical prostatectomy in high-grade prostate cancer, salvage and adjuvant radiotherapy. *Urol. Int.* 2011;86:146-151. ISSN 0042-1138. *IF 0.992*

Sefrova J, Odrážka K, Paluska P, Belobradek Z, Brodak M, Doležel M, Prosvic P, Macingova Z, Vosmik M, Hoffmann P, Louda M, Nejedla A. Magnetic resonance imaging in postprostatectomy radiotherapy planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012;82:911-918. ISSN 0360-3016. *IF 4.524*

Doležel M, Odrážka K, Vanasek J, Vaculikova M, Vlkova-Sefrova J, Jansa J, Macingova Z, Brodak M, Hartmann I, Melichar B. Neoadjuvant

hormonal therapy in prostate cancer – impact of PSA level before radiotherapy. J. BUON 2013;18:949-953. ISSN 1107-0625. *IF* 0.706

Paluska P, Hanus J, Sefrova J, Rouskova L, Grepl J, Jansa J, Kasaova L, Hodek M, Zouhar M, Vosmik M, Petera J. Utilization of cone beam CT for reconstruction of dose distribution delivered in image-guided radiotherapy of prostate carcinoma - bony landmark setup compared to fiducial markers setup. J Appl Clin Med Phys. 2013 May 6;14(3):4203. ISSN 1526-9914. *IF* 1,29

Dolezel M, Odrážka K, Zouhar M, Vaculikova M, Sefrova J, Jansa J, Paluska P, Kohlova T, Vanasek J, Kovarik J. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. Strahlenther Onkol. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print]. ISSN 0179-7158. *IF* 2,733

původní práce v recenzovaných časopisech

Petera J, Odrážka K, Doležel M, Zoul Z, Vaculíková M, Šefrová J, Sirák I. Radioterapie velkými poli a brachyterapie s vysokým dávkovým příkonem s konkomitantní chemoterapií u pacientek s lokálně pokročilým cervikálním karcinomem. Čes. Gynek. 2007;72:126-130. ISSN 1210-7832.

Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Bělobrádek Z, Hoffmann P, Prošvic P, Brod'ák M, Louda M, Mačingová Z, Vošmik M. Změny cílových objemů při použití magnetické rezonance pro plánování radioterapie lůžka prostaty – předběžné výsledky. Klin. Onkol. 2010;23:256-263. ISSN 0862-495X.

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Vošmik M, Kohlová T, Kolářová I, Brod'ák M, Navrátil P, Prošvic P, Hafuda A. Chronická urinární toxicita 3D-CRT a IMRT karcinomu prostaty. Ces. Urol. 2010;14:156-163. ISSN 1211-8729.

Brod'ák M, Morávek P, Navrátil P, Hafuda A, Prošvic P, Louda M, Košina J, Odrážka K, Šefrová J, Jansa J, Pacovský J. Onkologické výsledky radikální retropubické prostatektomie provedené na

Urologické kliniky FN a LF UK v Hradci Králové. Urolog. pro Praxi 2010;11:329-331. ISSN 1213-1768.

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Vaculíková M, Šefrová J, Jansa J, Mačingová Z, Zouhar M, Paluska P, Broďák M, Hartmann I. Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – toxicita. Klin. Onkol. 2013;26:409-414 ISSN 0862-495X.

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Vošmik M, Kohlová T, Kolářová I, Broďák M, Navrátil P, Prošvic P, Hoffmann P, Hafuda A. Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru. Klin. Onkol. 2013;26:415-420 ISSN 0862-495X.

Paluska P, Hanus J, Šefrova J, Rouskova L, Grepl J, Jansa J, Kasaova L, Hodek M, Zouhar M, Vosmik M, Petera J. Utilization of cone-beam CT for offline evaluation of target volume coverage during prostate image-guided radiotherapy based on bony anatomy alignment. Rep Pract Oncol Radiother. 2012 May 5;17(3):134-40. ISSN 1507-1367.

vědecké monografie a kapitoly v monografiích

Odrážka K, Vaňásek J, Šefrová J, Doležel M. Systémová léčba. In: Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K, editors. Karcinom ledviny. Praha: Mladá fronta; 2010. p. 150-173. ISBN 978-80-204-2344-3.

Odrážka K, Šefrová J, Kubecová M. Radiační onkologie. In: Kubecová M, editor. Onkologie: Učební texty pro studenty 3. lékařské fakulty UK. Praha: Univerzita Karlova v Praze, 3. lékařská fakulta, Radioterapeutická a onkologická klinika; 2011. p. 11-35. ISBN 978-80-254-9742-5.

Vaňásek J, Odrážka K, Doležel M, Šefrová J. Radioterapie. In: Kolombo I, Hanuš T, Odrážka K, editors. Karcinom ledviny. Praha: Mladá fronta; 2010. p. 179-188. ISBN 978-80-204-2344-3.

přehledové články v recenzovaných časopisech

Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Jirkovský V. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. Klin. Onkol. 2009;22:233-41. ISSN 0862-495X.

Šefrová J, Odrážka K, Paluska P, Brod'ák M, Rousková. Radioterapie lůžka prostaty – kdy a co léčit? Klin. Onkol. 2010;23:78-85. ISSN 0862-495X.

sborníky abstrakt

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Vaculíková M, Šefrová J, Vošmik M, Jansa J, Mačingová Z, Petera J, Paluska P, Zouhar M, Morávek P, Brod'ák M. Suprakonvenční eskalace dávky pomocí IMRT u pacientů s karcinomem prostaty metodou simultánního integrovaného boostu. In: Sborník přednášek XV. Jihočeské onkologické dny; 9.-11.10.2008; Český Krumlov, Česká republika. České Budějovice: Nemocnice České Budějovice, a.s.; 2008. p. 37-39. ISBN 978-80-254-2729-3.

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Vaculíková M, Šefrová J, Vošmik M, Jansa J, Mačingová Z, Petera J, Paluska P, Zouhar M, Morávek P, Brod'ák M. Eskalace dávky pomocí IMRT u pacientů s karcinomem prostaty. Ces Urol 2008;12:151. ISSN 1211-8729.

Odrážka K, Doležel M, Šefrová J, Vaculíková M, Vaňásek J, Zouhar M, Paluska P, Morávek P, Brod'ák M, Hafuda A, Prošvic P. Trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty – dlouhodobé výsledky. Ces Urol 2008;12:150. ISSN 1211-8729.

Doležel M, Odrážka K, Vaculíková M, Vaňásek J, Šefrová J, Paluska P, Zouhar M, Jansa J, Mačingová Z, Vošmik M, Petera J, Brod'ák 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. In: Abstract book. 37th Annual Meeting of the European Radiation Research Society; 26.-29.8.2009; Praha, Česká republika. Praha: Manus; 2009. p. 173. ISBN 978-80-86571-03-4.

Odrážka K, Doležel M, Vaculíková M, Vaňásek J, Šefrová J, Zouhar M, Paluska P, Morávek P, Brod'ák M, Navrátil P, Hafuda A, Prošvic P. Relaps po 3D-CRT karcinomu prostaty. In: Abrahámová J, editor. Vybrané otázky – Onkologie XIII. Praha: Galén; 2009. p. 90-92. ISBN 978-80-7262-646-5.

Paluska P, Kašaová L, Rousková L, Šefrová J, Grepl J, Zouhar M, Petera J. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IMRT ca prostaty, VI. sympóziu o radiační onkologii Nový Jičín, 25. - 26. 9. 2009.

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Vošmik M, Kohlová T, Brod'ák M, Navrátil P, Morávek P, Prošvic P, Hoffmann P, Hafuda A. 3D-CRT karcinomu prostaty – dlouhodobé výsledky. Ces Urol 2010;14:260. ISSN 1211-8729.

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Zouhar M, Paluska P, Vaculíková M, Šefrová J, Mačingová Z, Jansa J, Vošmik M, Kohlová T, Brod'ák M, Morávek P, Prošvic P, Hoffmann P. Klinický benefit eskalace dávky při použití techniky IMRT u karcinomu prostaty – srovnání výsledků 3D-CRT a IMRT. Ces Urol 2010;14:260. ISSN 1211-8729.

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Navrátil P, Brod'ák M, Morávek P, Hafuda A, Prošvic P, Hoffmann P. IMRT karcinomu prostaty – dlouhodobé výsledky. In: Abrahámová J, editor. Vybrané otázky – Onkologie XV. Praha: Galén; 2011. p. 83-84. ISBN 978-80-7262-450-8.

Odrážka K, Doležel M, Vaňásek J, Vaculíková M, Zouhar M, Šefrová J, Paluska P, Navrátil P, Brod'ák M, Morávek P, Hafuda A, Prošvic P, Hoffmann P. IMRT karcinomu prostaty – 5leté výsledky. Ces Urol 2012;16(Suppl 1):71. ISSN 1211-8729.

J. Šefrová , P. Paluska, K. Odrážka, Z. Bělobrádek, P. Hoffmann, P. Prošvic, M. Brod'ák, M. Louda, Z. Mačingová, M. Vošmik. Changes of Target Volumes by Using MRI for Radiotherapy Planning in Patients after Radical Prostatectomy. Sborník abstrakt XIV. vědecké konference LF a FN HK, 20.1.2010.

Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Bělobrádek Z, Hoffmann P, Prošvic P, Brod'ák M, Louda M, Mačingová Z, Vošmik M. Změny cílových objemů při použití MRI v plánování radioterapie lůžka prostaty. Sborník abstrakt 6. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, 19. - 20. 2. 2010.

Paluska P, Kašaová L, Rousková L, Šefrová J, Jansa J, Zouhar M, Vošmik M, Petera J. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IMRT ca prostaty. Sborník abstrakt 6. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, 19. - 20. 2. 2010.

odborné přednášky

J. Šefrová , P. Paluska, K. Odrážka, Z. Bělobrádek, P. Hoffmann, P. Prošvic, M. Brod'ák, M. Louda, Z. Mačingová, M. Vošmik. Změny cílových objemů při použití MRI v plánování radioterapie lůžka prostaty. XIV. vědecká konference LF a FN HK, 20.1.2010.

Šefrová J, Paluska P, Odrážka K, Bělobrádek Z, Hoffmann P, Prošvic P, Brod'ák M, Louda M, Mačingová Z, Vošmik M. Změny cílových objemů při použití MRI v plánování radioterapie lůžka prostaty. 6. konference Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky, 19. - 20. 2. 2010.