

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce obrazem řízené
radioterapie karcinomu prostaty – porovnání zaměření na kosti vs.
zaměření na implantované markery**

Petr Paluska

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program Lékařská biofyzika

Hradec Králové

2017

**UNIVERZITA KARLOVA
Lékařská fakulta v Hradci Králové**

**Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce obrazem řízené
radioterapie karcinomu prostaty – porovnání zaměření na kosti vs.
zaměření na implantované markery**

Petr Paluska

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program Lékařská biofyzika

Hradec Králové

2017

Dizertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Lékařská biofyzika na Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: Ing. Petr Paluska
Klinika onkologie a radioterapie
Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové

Školitel: doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.
Ústav lékařské biofyziky
Lékařská fakulta v Hradci Králové
Šimkova 870
500 03 Hradec Králové

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

Doc. Ing. František Podzimek, CSc.
Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze
Nám. Sítná 3105
272 01 Kladno

Obhajoba se bude konat před Komisí pro obhajoby OR doktorského studijního programu Lékařská biofyzika dne 22. listopadu 2017 v zasedací místnosti děkanátu LF Hradec Králové, Šimkova 870, Hradec Králové od 10:30 hodin.

Tato práce vznikla za podpory grantu GAUK 144210 Grantové Agentury Univerzity Karlovy.

S dizertační prací je možno se seznámit na studijním oddělení děkanátu Lékařské fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovy, Šimkova 870, 500 03 Hradec Králové (tel. 495 816 131)

doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.
Předseda komise pro obhajoby dizertačních prací
v doktorském studijním programu Lékařská biofyzika
Garant studijního programu

1. Obsah

1.	Obsah.....	3
2.	Souhrn	4
3.	Summary	4
4.	Úvod do problematiky.....	5
5.	Cíle dizertační práce.....	6
6.	Materiál a metodika.....	6
	Soubor pacientů.....	6
	Plánování a realizace radioterapie.....	7
	Akvizice a hodnocení CBCT při léčbě.....	7
	Analýza dose-volume histogramů	8
7.	Výsledky.....	8
8.	Diskuse	13
9.	Závěry.....	15
10.	Použitá literatura	16
11.	Přehled publikační činnosti autora	25
	Původní vědecké práce v impaktovaném časopise.....	25
	Ostatní práce v impaktovaném časopise	26
	Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise.....	26
	Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise.....	27
	Přednášky na odborných setkáních	27
	Plakátová sdělení na odborných setkáních.....	28

2. Souhrn

Cílem mé dizertační práce bylo porovnat dvě techniky obrazem řízené radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty: zacílení na kostní struktury (BL) vs. zacílení na implantované kontrastní markery (FM). Dvacet devět pacientů bylo nastavováno na kostěné struktury a třicet pacientů bylo nastavováno na implantované kontrastní markery. Za účelem rekonstrukce dodané dávkové distribuce bylo pacientům jednou týdně, ihned po jejich nastavení, provedeno zobrazení cone beam CT (CBCT). Pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou bylo hodnoceno prostřednictvím podílu CTV pokrytého 95% izodózou. Původní ozařovací plány byly vytvořeny s bezpečnostním lemem o velikosti 1 cm. Stejným způsobem byly hodnoceny alternativní ozařovací plány, předpokládající menší 7mm bezpečnostní lem mezi CTV a PTV. Objemy rektu a močového měchýře byly porovnány s původními objemy na plánovacím CT. Zatímco zmenšení bezpečnostního lemu by v případě nastavení na kostní struktury významně zhoršilo pokrytí prostaty ($p = 0,0003$, McNemarův test), v případě nastavení na implantované kontrastní markery s bezpečnostním lemem sníženým na 7 mm by pokrytí prostaty bylo dokonce ještě lepší než v případě nastavení na kostní struktury s původním 10mm lemem ($p = 0,049$, Fisherův exaktní test). Navíc snížením bezpečnostního lemu můžeme významně snížit objemy kritických orgánů ozářené určitou dávkou ($p < 0,0001$, nepárový t-test). V případě nastavení na kostní struktury není snížení bezpečnostního lemu přijatelné, zatímco v případě nastavení na implantované kontrastní markery může být tento lem snížen z 10 mm na 7 mm.

3. Summary

The purpose of my doctoral thesis was to compare two different styles of prostate image-guided radiotherapy: bony landmark (BL) setup vs. fiducial markers (FM) setup. Twenty-nine prostate patients were treated with daily BL setup and 30 patients with daily FM setup. Delivered dose distribution was reconstructed on cone-beam CT (CBCT) acquired once a week immediately after the alignment. Target dose coverage was evaluated by the proportion of the CTV encompassed by the 95% isodose. Original plans employed 1 cm safety margin. Alternative plans assuming smaller 7 mm margin between CTV and PTV were evaluated in the same way. Rectal and bladder volumes were compared with initial ones. While the margin reduction in case of BL setup makes the prostate coverage significantly worse ($p = 0.0003$; McNemar's test), in case of FM setup with the reduced 7 mm margin, the prostate coverage is even better compared to BL setup with 10 mm margin ($p = 0.049$; Fisher's exact test). Moreover, partial volumes of organs at risk irradiated with a specific dose can be significantly lowered ($p < 0.0001$; unpaired t-test). Reducing of safety margin is not acceptable in case of BL setup, while the margin can be lowered from 10 mm to 7 mm in case of FM setup.

4. Úvod do problematiky

Vedle radikální prostatektomie je radioterapie u karcinomu prostaty jednou z hlavních léčebných možností. Zevní radioterapie, intersticiální brachyterapie i radikální prostatektomie poskytují srovnatelné výsledky léčby. Výsledky léčby zářením u lokalizovaného karcinomu prostaty jsou závislé na velikosti aplikované dávky. Byl prokázán vliv dávkové eskalace na biochemickou kontrolu onemocnění, na lokální kontrolu a na celkové přežití. Dávka potřebná pro zajištění kontroly onemocnění by měla přesahovat 70 Gy. Schopnost konvenční radioterapie tuto dávku dodat je však limitována tolerancí zdravých tkání. Překročení dávky 70 Gy je spojeno s vysokým rizikem rozvoje závažné chronické gastrointestinální i genitourinární toxicity.

K eskalaci dávky v cílovém objemu se proto musí používat nové techniky zevní radioterapie (např. konformní radioterapie, radioterapie s modulovanou intenzitou nebo radioterapie využívající korpuskulární záření), či kombinace zevní radioterapie s brachyterapií nebo pouze samostatná brachyterapie. Navýšení dávek aplikovaných zevním ozářením by mělo být umožněno zavedením obrazem řízené radioterapie.

Při zevní radioterapii karcinomu prostaty dochází ke střednědobým pohybům orgánů, které mají vliv na přesnost dodání dávky do cílového objemu. Skutečná poloha prostaty pouze slabě koreluje se značkami na těle pacienta či s kostní anatomií. Změna polohy prostaty závisí na mnoha faktorech, zejména však na náplni rekta. Podle doporučení International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) definujeme v radiační onkologii cílové objemy, které berou v úvahu mikroskopické šíření nádoru, pohyb orgánů a nepřesnost nastavení: GTV (Gross Tumor Volume) definujeme jako objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami, nebo klinickým vyšetřením, CTV (Clinical Target Volume) představuje klinický cílový objem, obsahující GTV s lemem, který zahrnuje oblast mikroskopického šíření nádoru (lokální mikroskopické šíření, chirurgické okraje, regionální lymfatické uzliny), PTV (Planning Target Volume, plánovací cílový objem) zohledňuje všechny možné geometrické nepřesnosti tak, aby zajistil, že celý objem CTV obdrží předepsanou dávku. Kromě fyziologických změn by měl postihovat nepřesnosti v nastavení pacienta a zacílení ozařovacích svazků od plánování až po všechny ozařovací frakce. Tento geometrický koncept je v praxi nejčastěji realizován přidáním tzv. bezpečnostního lemu okolo CTV.

Velikost bezpečnostního lemu je přímo ovlivněna přesností, s jakou jsme schopni radioterapii aplikovat. Zásadní vliv na velikost lemu má přesnost ozařovací technologie, volba ozařovací techniky, použití fixačních pomůcek, reprodukovatelnost polohy cílového objemu během jednotlivé ozařovací frakce (tzv. *intra-fraction movement*) i v průběhu celé ozařovací série (tzv. *inter-fraction movement*), volba metody obrazem řízené radioterapie.

Standardem v nastavení pacienta a zacílení ozařovacích svazků doposud bylo zaměření laserovým záměrným systémem na značky na těle pacienta, případně zaměření vzhledem ke kostním strukturám zobrazeným dvěma ortogonálními RTG snímky. Obě tyto metody mají jednu zásadní nevýhodu: nezachycují polohu samotné prostaty. Nabízí se další metody obrazem řízené radioterapie, a to buď 3D zobrazení pomocí cone beam CT (CBCT – to je však poměrně časově a personálně náročné a rovněž je spojeno s poměrně velkou přídavnou dávkou ionizujícího záření), a nebo zobrazení kontrastních markerů, zavedených přímo do prostaty, dvěma ortogonálními RTG snímky. Obě uvedené metody by měly umožnit významné snížení bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV.

5. Cíle dizertační práce

Zobrazení pomocí CBCT nám poskytuje trojrozměrnou informaci o anatomii přímo v ozařovací poloze. Kromě nastavení přesné polohy pacienta můžeme CBCT využít pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při jednotlivé ozařovací frakci. Myšlenkou této dizertační práce je právě využití anatomické informace z CBCT pro retrospektivní hodnocení dodané dávkové distribuce a hodnocení alternativních hypotetických ozařovacích plánů, vypočtených pro menší bezpečnostní lem mezi CTV a PTV. Cíle dizertační práce jsou:

1. Porovnat dvě techniky obrazem řízené radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty: zacílení na kostní struktury vs. zacílení na implantované kontrastní markery a zhodnotit možnost snížení bezpečnostního lemu.

Hypotéza: Využití markerů implantovaných do prostaty umožní snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm bez zhoršení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou.

2. Vyhodnotit parametry ozáření kritických orgánů, tj. rekta a močového měchýře.

Hypotéza: Snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm povede k významnému snížení objemů kritických orgánů ozářených dávkami nad 60 Gy.

6. Materiál a metodika

Pro ověření hypotéz dizertační práce jsem zvolil metodu hodnocení dávkových distribucí vypočtených na CBCT, sejmutých těsně před ozářením, ihned po zacílení ozařovacích svazků danou technikou IGRT (kV zobrazení dvěma ortogonálními snímky se zaměřením na kostní struktury nebo na implantované kontrastní markery).

Soubor pacientů

Do studie bylo postupně zařazeno 59 pacientů ozařovaných pro lokalizovaný adenokarcinom prostaty ve stádiích T2a–T3b N0 M0. Všem pacientům byla ozařována prostata technikou IMRT s využitím simultánního integrovaného boostu (SIB-IMRT) na proximální část semenných váčků. U všech pacientů bylo prováděno každodenní online nastavení polohy jednou z technik IGRT s využitím dvou ortogonálních kV snímků: 29 pacientů bylo nastavováno na kostěné struktury a 30 pacientů bylo nastavováno na implantované kontrastní markery. Radioterapie probíhala v obou skupinách souběžně. Pacientům vhodným pro zavedení kontrastních markerů byly s jejich souhlasem markery implantovány. Tito pacienti museli být schopni podstoupit krátký invazivní zákrok zavedení tří kontrastních markerů (zlatých zrn o průměru 1 mm a délce 3 mm) do prostaty tenkými jehlami přes perineum pod kontrolou TRUS ve spinální anestezii. Pacienti nevhodní pro zavedení markerů, případně pacienti, kteří se zavedením markerů nesouhlasili, byli nastavováni na kostěné struktury. Nastavování na kostěné struktury bylo tehdy na našem pracovišti standardem v obrazem řízené radioterapii karcinomu prostaty. Za účelem rekonstrukce dodané dávkové distribuce bylo pacientům jednou týdně provedeno zobrazení CBCT v ozařovací poloze, ihned po jejich

nastavení dvěma ortogonálními kV snímky buď na kostní struktury, nebo na implantované markery.

Plánování a realizace radioterapie

Všichni pacienti byli ozařováni technikou IMRT sliding window z pěti fotonových ozařovacích polí o nominální energii 6 MV. Radioterapie prostaty byla doplněna simultánním integrovaným boostem (SIB-IMRT) na proximální část dvou třetin semenných váčků.

Po přenesení CT snímků do plánovacího systému byly v jednotlivých CT řezech zakresleny následující klinické cílové objemy: CTV1 reprezentující prostatu spolu s proximální částí semenných váčků, CTV2 reprezentující samotnou prostatu a CTV1-2 reprezentující jejich rozdíl, tedy pouze proximální část semenných váčků. Plánovací cílové objemy PTV1 a PTV2 pak vznikly rozšířením CTV1 resp. CTV2 o 10 mm ve všech směrech. Plánovací cílový objem PTV1-2 vznikl odečtením PTV2 od PTV1. Kritické orgány – rektum a močový měchýř – byly zakresleny vždy v podélném rozsahu 1 cm nad a 1 cm pod PTV1.

Ozařování bylo plánováno tak, aby PTV2 obdržel 78 Gy ve 39 ozařovacích frakcích a zároveň aby PTV1-2 obdržel 72,15 Gy rovněž ve 39 frakcích. Tento režim odpovídá předepsaným dávkám 2 Gy/fr. na prostatu a 1,85 Gy/fr. na proximální část semenných váčků. Ozařovací plány s modulovanou intenzitou byly optimalizovány tak, aby kritické orgány byly maximálně šetřeny, přičemž 95 % objemu PTV2 bylo pokryto vždy v rozmezí 95–96 % předepsané dávky. Za účelem vyhodnocení možnosti snížení bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV byly připraveny rovněž ozařovací plány optimalizované s použitím menšího bezpečnostního lemu o velikosti 7 mm. Tyto alternativní plány nebyly určeny pro ozařování, pouze pro rekonstrukci dávkové distribuce a vyhodnocení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou. Alternativní plány byly optimalizovány tak, aby bylo dosaženo maximálního šetření kritických orgánů při zachování porovnatelného pokrytí PTV2 předepsanou dávkou, tedy opět 95 % objemu PTV2 bylo pokryto vždy v rozmezí 95–96 % předepsané dávky.

Akvizice a hodnocení CBCT při léčbě

Pacienti byli ozařováni na lineárním urychlovači Varian Clinac 2100 C/D vybaveném kilovoltážním zobrazovacím systémem OBI s možností akvizice CBCT. Po počátečním nastavení pacienta s využitím značek na kůži a laserového zobrazovacího systému bylo vždy provedeno kV zobrazení dvěma ortogonálními snímky a dorovnání pacienta na základě vyhodnocení snímků zvolenou strategií – buď nastavení s ohledem na kostní struktury (bude dále označováno zkratkou BL z anglického *bony landmark*) nebo nastavení na implantované kontrastní markery (bude dále označováno zkratkou FM z anglického *fiducial marker*).

Po dorovnání pozice pacienta automatickým posunem ozařovacího stolu byla provedena akvizice CBCT. Obrazy CBCT byly následně odeslány do plánovacího systému, kde bylo identifikováno izocentrum. Dále byly v plánovacím systému zakresleny klinické cílové objemy a kritické orgány ve stejném rozsahu jako na plánovacím CT. Zakreslování struktur na plánovacím CT i na CBCT bylo prováděno vždy stejným radioterapeutem. Akvizice CBCT při léčbě probíhala vždy jednou týdně, a to během ozařovací frakce č. 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30 a 35. Na základě zobrazení CBCT nebyla nikdy měněna pozice pacienta, zobrazení byla prováděna pouze za účelem retrospektivního hodnocení. Dávková distribuce ozařovacího plánu, vypočtená na plánovacím CT, byla následně rekonstruována na každém CBCT. Rekonstrukce byla provedena výpočtem na aktuálním CBCT se zachováním původně

plánovaných fluencí a monitorových jednotek (MU). Izocentrum rekonstruovaného plánu bylo vždy umístěno do izocentra CBCT, jehož pozice koresponduje s pozicí izocentra při radioterapii po *online* dorovnání dvěma ortogonálními kV snímky. Stejným způsobem byly rekonstruovány i dávkové distribuce ozařovacích plánů předpokládajících menší bezpečnostní lem 7 mm.

Analýza dose-volume histogramů

Rekonstruované dávkové distribuce byly vzájemně porovnávány prostřednictvím hodnocení dose-volume histogramů (DVH) pro prostatu (CTV2), semenné vajíčky (CTV1-2), rektum a močový měchýř. U cílových objemů byly hodnoceny relativní objemy, které byly ozářeny alespoň dávkou odpovídající 95 % dávky předepsané. Situace, kdy bylo méně než 95 % cílového objemu pokryto 95 % dávky předepsané, byly vyhodnoceny jako poddávkové. Celkově byl hodnocen podíl poddávkových ozáření v každé skupině rekonstruovaných dávkových distribucí (BL–10 mm, BL–7 mm, FM–10 mm a FM–7mm). Rozdíl v podílu poddávkových ozáření mezi pacienty nastavovanými na kostní struktury a pacienty nastavovanými na implantované kontrastní markery (skupina BL vs. skupina FM) byl statisticky testován dvoustranným Fisherovým exaktním testem. Rozdíl v podílu poddávkových ozáření ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury při zmenšení bezpečnostního lemu z 10 na 7 mm (skupina BL–10 mm vs. skupina BL–7 mm) byl statisticky testován McNemarovým testem.

Dále byly sledovány objemy rekta a močového měchýře na aktuálních CBCT vzhledem k jejich objemům na plánovacích CT. Tento parametr vypovídá o reprodukovatelnosti anatomických poměrů v malé pánvi při ozařování. Z DVH ozařovacích plánů s 10mm bezpečnostním lemem, vypočtených pro pacienty nastavované na kostní struktury (BL–10 mm), jakož i z ozařovacích plánů se 7mm bezpečnostním lemem, vypočtených pro pacienty nastavované na implantované kontrastní markery (FM–7mm), byly určeny relativní objemy rekta a absolutní objemy močového měchýře, ozářené dávkami vyššími než 75 Gy, 70 Gy a 60 Gy. Pro statistické porovnání těchto objemů mezi uvedenými skupinami pacientů byl použit nepárový t-test.

7. Výsledky

Ve skupině 29 pacientů nastavovaných na kostní struktury bylo během jejich ozařování provedeno celkem 134 akvizic CBCT. Počet akvizic u jednoho pacienta se pohyboval mezi jednou a osmi, s mediánem pěti akvizic. Ve skupině 30 pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery bylo provedeno celkem 177 akvizic CBCT. Počet akvizic u jednoho pacienta se pohyboval mezi třemi a osmi, s mediánem šesti akvizic. Nižší počet akvizic CBCT než bylo původně plánováno, měl obecně dva důvody: technické problémy se zobrazovacím systémem nebo nadměrné časové vytížení lineárních urychlovačů, které neumožňovalo více prodlužovat jednotlivé ozařovací frakce akvizicemi CBCT pro účely retrospektivního hodnocení.

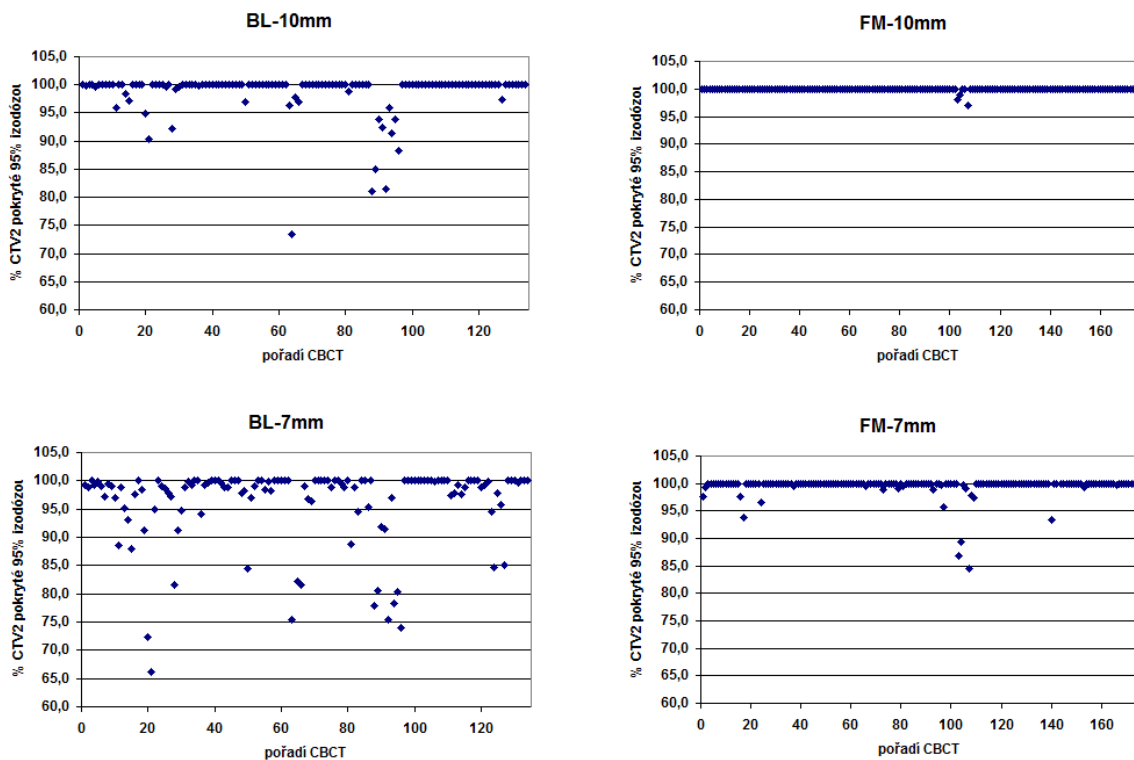
Ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury byli dva pacienti (2 + 3 CBCT) a ve skupině pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery rovněž dva pacienti (7 + 5 CBCT), kteří nebyli ozařováni technikou simultánního integrovaného boostu, tj. měli ozařovanou pouze prostatu jako jediný cílový objem.

Ve skupině pacientů nastavovaných na kostní struktury, za předpokladu 10mm bezpečnostního lemu (BL–10 mm), bylo zjištěno 12 z celkových 134 rekonstruovaných ozařovacích plánů, kde 95 % objemu CTV2 nebylo pokryto alespoň 95 % předepsané dávky. Všech 12 případů poddávkování CTV2 bylo zjištěno pouze u pěti pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 74 % (Obrázek 1). Dostatečného pokrytí CTV1-2 předepsanou dávkou nebylo dosaženo ve třech ze 129 rekonstruovaných ozařovacích plánů; všechna tři poddávkování CTV1-2 byla pozorována u jediného pacienta. Minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 72 % (Obrázek 2).

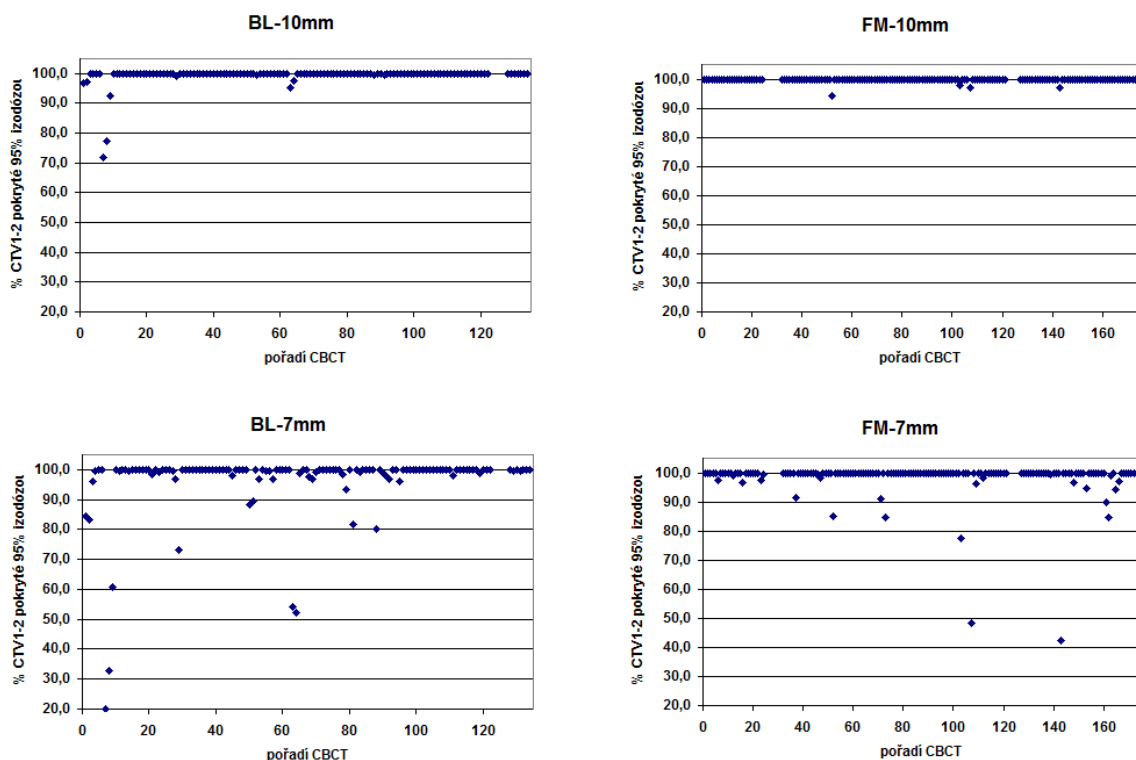
Hodnocení alternativních ozařovacích plánů, předpokládajících 7mm bezpečnostní lem (BL–7 mm), odhalilo 27 ze 134 případů poddávkování CTV2 zjištěných u celkem 11 pacientů a 13 ze 129 případů poddávkování CTV1-2 zjištěných u celkem 8 pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 66 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 20 %.

Ve skupině pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery, za předpokladu 10mm bezpečnostního lemu (FM–10 mm), nebyl z celkových 177 rekonstruovaných ozařovacích plánů zjištěn žádný případ poddávkování CTV2 a pouze v jednom případě z celkových 165 rekonstruovaných ozařovacích plánů bylo zjištěno mírné poddávkování CTV1-2. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 97 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 94 %.

Obrázek 1. Pokrytí semenných váček (CTV1-2) 95 % předepsané dávky. Na svislé ose je vždy procento objemu CTV1-2 pokryté 95% izodózou. Vlevo skupina pacientů nastavovaných na kosti, vpravo skupina pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery. Nahoře ozařovací plány s lemem 10 mm, dole alternativní plány předpokládající lem 7 mm.



Obrázek 2. Podíl rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování cílových objemů – šedá výšeč. Horní řada reprezentuje prostatu (CTV2), dolní řada semenné vajíčky (CTV1-2). Porovnání nastavení na kosti s lemem 10 mm (BL-10mm), nastavení na kosti s lemem 7 mm (BL-7mm) a nastavení na implantované kontrastní markery s lemem 7 mm (FM-7mm).



Hodnocení alternativních ozařovacích plánů, předpokládajících 7mm bezpečnostní lem (FM–7 mm), odhalilo 6 ze 177 případů poddávkování CTV2 zjištěných u celkem 4 pacientů a 11 ze 165 případů poddávkování CTV1-2 zjištěných u celkem 8 pacientů. Minimální relativní objem CTV2 pokrytý 95% izodózou byl 85 %, minimální relativní objem CTV1-2 pokrytý 95% izodózou byl 42 %.

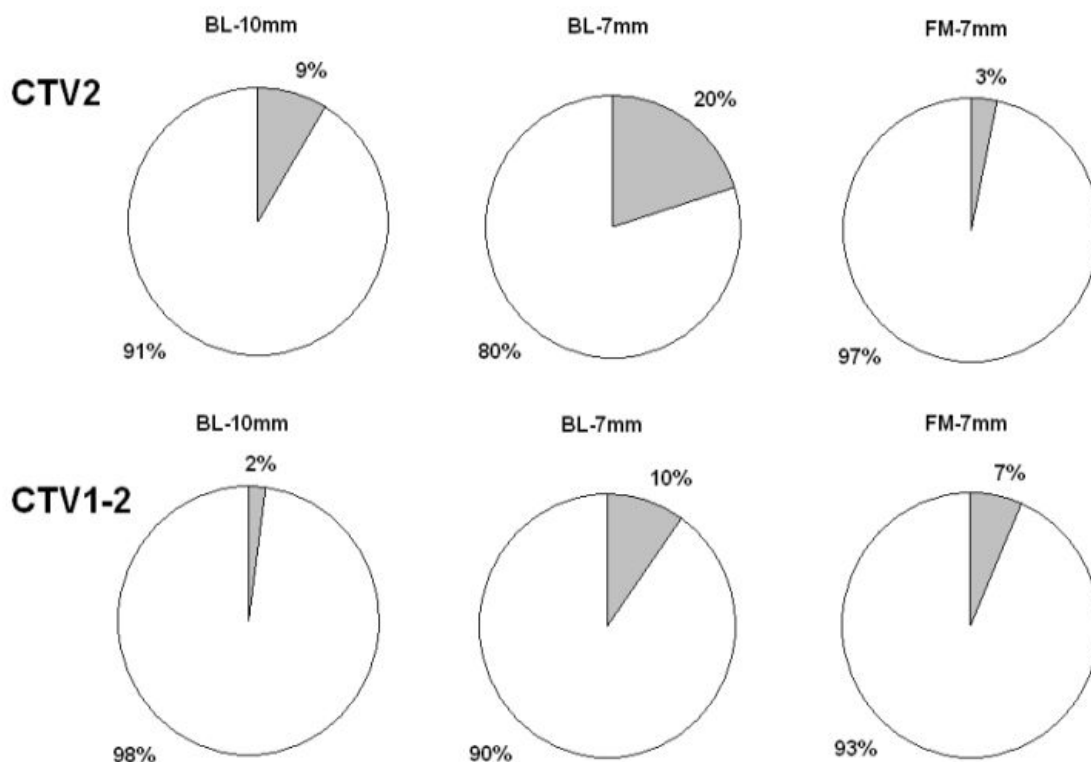
Počty rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování cílových objemů jsou uvedeny v Tabulce 1. Zatímco zmenšení bezpečnostního lemu z 10 na 7 mm u pacientů nastavovaných na kostní struktury by zhoršilo jak pokrytí CTV2 ($p = 0,0003$, McNemarův test), tak i pokrytí CTV1-2 ($p = 0,0044$, McNemarův test), u pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery by při zmenšení bezpečnostního lemu na 7 mm zůstalo pokrytí CTV2 stále lepší než u pacientů nastavovaných na kostní struktury s lemem 10 mm (tj. FM–7 mm vs. BL–10 mm, $p = 0,049$, Fisherův exaktní test). V pokrytí CTV1-2 nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinami BL–10 mm a FM–7 mm (Obrázek 3).

Důvodem poddávkování CTV2 u pacientů nastavovaných na kostní struktury může být nejčastěji nadměrná náplň rekta, která může způsobit vytlačení prostaty z ozařovaného objemu. Ve dvou případech poddávkování CTV2 byl na CBCT zjištěn objem rekta více než $3\times$ větší než na plánovacím CT, ve dvou případech více než $2\times$ větší a v dalších dvou případech více než $1,5\times$ větší oproti objemu na plánovacím CT. Rovněž poddávkování CTV1-2 lze odůvodnit rozdílnou náplní rekta pozorovanou na CBCT oproti plánovacímu CT, způsobující posunutí CTV1-2 v předozadním směru.

Tabulka 1. Počty rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování (resp. dostatečnému pokrytí) cílových objemů.

		BL-10mm	BL-7mm	FM-7mm
CTV2	poddávkováno	12	27	6
	pokryto	122	107	171
CTV1-2	poddávkováno	3	13	11
	pokryto	126	116	154

Obrázek 3. Podíl rekonstruovaných ozařovacích plánů vedoucích k poddávkování cílových objemů – šedá výseč. Horní řada reprezentuje prostatu (CTV2), dolní řada semenné vajíčky (CTV1-2). Porovnání nastavení na kosti s lemem 10 mm (BL-10mm), nastavení na kosti s lemem 7 mm (BL-7mm) a nastavení na implantované kontrastní markery s lemem 7 mm (FM-7mm).

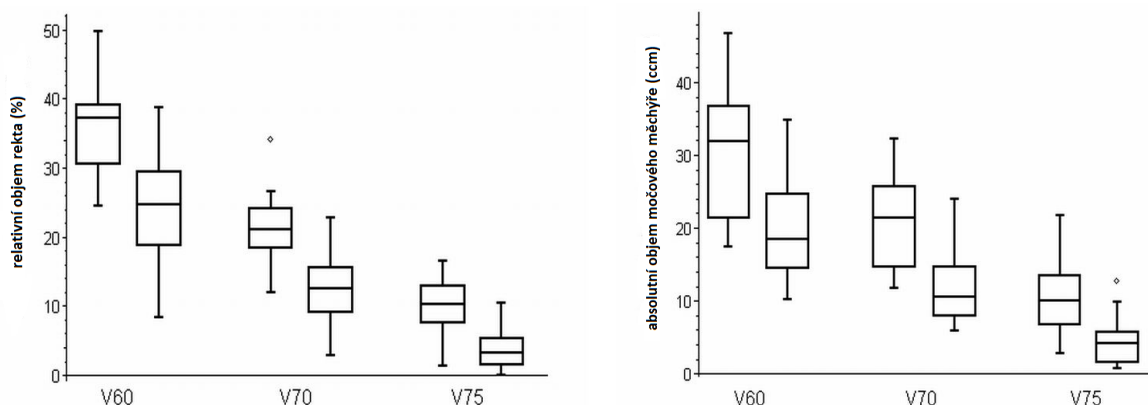


Jeden z případů poddávkování CTV2 u pacientů nastavovaných na implantované kontrastní markery, za předpokladu 7mm bezpečnostního lemu (FM-7 mm), se zdá být způsoben také nadměrnou náplní rekta – roztažení rekta pak způsobilo dopředný rotační pohyb prostaty okolo apexu. Zbylých pět případů zjištěného mírného poddávkování CTV2 bylo způsobeno nejspíše intrafrakčním pohybem mezi nastavením pacienta na kontrastní markery a akvizicí CBCT, což bylo zpětně potvrzeno porovnáním polohy kontrastních markerů na kV snímcích použitých pro nastavení a polohy markerů na DRR z CBCT. Poddávkování CTV1-2 bylo v šesti případech způsobeno nadměrnou náplní rekta a v pěti případech zmíněným intrafrakčním pohybem.

Objem rekta byl na CBCT v 70 % případů větší než na plánovacím CT. V 7 % všech případů byl objem rekta při ozařování více než 2× větší než během počátečního plánovacího CT. Systematické podhodnocení objemu rekta na plánovacím CT může být způsobeno opakováním akvizice CT v případech, kdy je zjištěna nadměrná náplň rekta, přesahující 120 cm³. Objem močového měchýře byl na CBCT v 56 % případů menší než na plánovacím CT.

Při aplikaci menšího 7milimetrového bezpečnostního lemu na CTV mohou být relativní objemy rekta ozářené nejvyššími dávkami (hodnoceny dávky 60 Gy, 70 Gy a 75 Gy) významně sníženy (Obrázek 4 vlevo): V60 z 36 % na 25 %, V70 z 22 % na 13 % a V75 z 10 % na 4 %. Podobně mohou být významně sníženy absolutní objemy močového měchýře ozářené nejvyššími dávkami (Obrázek 4 vpravo): V60 z 31 cm³ na 20 cm³, V70 z 21 cm³ na 12 cm³ a V75 z 10 cm³ na 4 cm³. Všechny rozdíly jsou statisticky významné (p < 0,0001, nepárový t-test).

Obrázek 4. Objemy rekta (nahore) a močového měchýře (dole), ozářené dávkou převyšující 60 Gy, 70 Gy a 75 Gy v ozařovacích plánech vypočtených s lemem 10 mm (vlevo) a s lemem 7 mm (vpravo). Krabíčky reprezentují dolní a horní kvartil, příčka medián. Svislé úsečky reprezentují rozsah dat, nejvýše však do 3/2 mezikvartilového rozpětí. Odlehlé hodnoty, vzdálenější více než 3/2 mezikvartilového rozpětí od dolního, resp. horního kvartilu, jsou zobrazené jako body.



8. Diskuse

Možnost využití CBCT pro výpočty dávkové distribuce byla již dříve hodnocena v práci Yoo a Yin (2006) či Yang et al. (2007). Autoři dokládají, že CBCT může sloužit k vytvoření verifikačních plánů k retrospektivnímu hodnocení. Obě uvedené studie používaly pro výpočet dávkové distribuce na kV CBCT zobrazovacího systému OBI firmy Varian stejné CT kalibrační křivky, která byla použita pro výpočty na plánovacím fan-beam CT. V této dizertační práci byl pro akvizici CBCT použit stejný zobrazovací systém (OBI firmy Varian), rovněž byl použit stejný přístup k přiřazení CT kalibrační křivky, tj. byla využita stejná kalibrační křivka, která je používána pro výpočty na plánovacím CT. Rovněž naše validace výpočtu dávkových distribucí na CBCT s využitím nehomogenního antropomorfního fantomu dokládají použitelnost CBCT k dozimetrickým výpočtům v oblasti pánve.

Vliv náplně rektu na dávky, kterými bylo rektum výsledně ozářeno, jakož i na pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou, studovali Sripadam et al. (2009) prostřednictvím každodenního zobrazení CBCT. U souboru 15 pacientů nastavovaných na kostní struktury, každodenně verifikovaných portálovým zobrazením s „offline“ korekční strategií a 5mm akční úrovní, prováděli akvizice CBCT vždy ihned po ozáření konformní technikou čtyř ozařovacích polí. Pro účely plánování byl použit bezpečnostní lem z CTV na PTV o velikosti 10 mm ve všech směrech kromě směru dozadu, kde byl použit lem pouze 7 mm. Plánováno bylo pokrytí PTV více než 95 % předepsané dávky. Tato studie odhalila případy nedostatečného pokrytí CTV ve 38 % ozařovacích frakcích u celkem šesti pacientů. K poddávkování docházelo vždy v horní oblasti cílového objemu, tj. v oblasti baze prostaty a semenných váčků.

Rovněž výsledky této dizertační práce naznačují, že nastavení na kostní struktury není optimální volbou pro radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty. U ozařovacích plánů pro radioterapii s modulovanou intenzitou svazku vypočtených s 10mm bezpečnostním lemem z CTV na PTV bylo ve skupině 29 pacientů nastavovaných na kostní struktury zjištěno 12 z celkových 134 rekonstruovaných ozařovacích plánů, kde 95 % objemu prostaty nebylo pokryto alespoň 95 % předepsané dávky. Těchto 12 případů poddávkování cílového objemu bylo pozorováno pouze u pěti pacientů. Převedeme-li počet poddávkování frakcí na podíl z počtu kontrolovaných frakcí za účelem porovnání výsledku se studií Sripadam et al. (2009), zjistíme u zmíněných pěti pacientů velmi podobný výsledek, a to 43 % případů nedostatečného pokrytí prostaty. Výsledek je však ovlivněn nižším počtem akvizic CBCT (4–8 akvizic) než ve studii Sripadam et al. (2009), kde uvádí počet 10–16 akvizic CBCT. V souladu s citovanou studií jsme v případech nedostatečného pokrytí prostaty předepsanou dávkou pozorovali vytlačení prostaty z ozařovaného objemu v důsledku nadměrné náplně rektu – zatímco apex prostaty se zdá být poměrně dobře fixován, baze prostaty podléhá rotačnímu pohybu kolem apexu směrem dopředu. Podobné chování prostaty v závislosti na náplni rektu popisuje i Ghilezan et al. (2005) při zobrazování oblasti zájmu magnetickou rezonancí během několikátýdenního cyklu radioterapie.

Reprezentativnost dose-volume histogramů pro prostatu, rektum a močový měchýř, vypočtených z prvotního plánovacího CT, hodnotili ve své studii Hatton et al. (2011) prostřednictvím akvizic CBCT ihned po ozáření konformní technikou radioterapie, plánovanou s bezpečnostním lemem 7 mm z CTV na PTV, na souboru dvanácti pacientů denně nastavovaných na implantované kontrastní markery. Pokrytí prostaty hodnotili vyhodnocením podílu CTV pokrytého 95 % a 98 % předepsané dávky. U čtyř pacientů zjistili mírně zhoršené pokrytí CTV 95% izodózou na všech CBCT. Celkově uvádějí, že v 88 % ozařovacích frakcích je více než 95 % objemu prostaty pokryto 98% izodózou. Výsledky této studie naznačují, že 7mm bezpečnostní lem nemusí být vždy dostatečný pro pokrytí prostaty předepsanou dávkou při všech ozařovacích frakcích.

Důvodem zhoršeného pokrytí CTV zjištěného akvizicí CBCT po ozařovací frakci může být pohyb prostaty během ozařovací frakce, tzv. *intrafraction movement*, popsany mimo jiné i v práci Kašová et al. (2014). Autoři považují 7mm bezpečnostní lem při každodenním nastavení na implantované kontrastní markery za dostatečný, jeho další snižování však nedoporučují. Snižování nechtěných pohybů prostaty během ozařovací frakce může být dosaženo dodržováním doporučeného dietního režimu, jakož i zkrácením celkové doby ozařovací frakce. Ke zkrácení ozařovací frakce může přispět právě využití kontrastních markerů, jelikož jde v porovnání s nastavením pomocí CBCT o metodu poměrně jednoduchou a rychlou, jak s ohledem na akvizici obrazů, tak i s ohledem na jejich vyhodnocení.

S uvedenými publikacemi kontrastuje hodnocení 56 akvizic CBCT u osmi pacientů s karcinomem prostaty ozařovaných technikou IMRT, které publikovali Pawlowski et al. (2010). Autoři považují bezpečnostní lem o velikosti 8 mm ve všech směrech a 6 mm ve směru dozadu za dostatečný při konvenčním nastavování na značky na těle pacienta či nastavování na kostní struktury. Při využití implantovaných kontrastních markerů předpokládají možnost významného snížení bezpečnostních lemů až na 4 mm izotropně kromě směru dozadu, kde by lem mohl být pouze 3 mm. Musíme však vzít v potaz poměrně malý soubor zkoumaných pacientů. Publikace dalších autorů (Alonso-Arrizabalaga et al. 2007, Meijer et al. 2008, Beltran et al. 2008, Hatton et al. 2011, Mutanga et al. 2011, Oehler et al. 2014) jsou v otázce velikosti bezpečnostního lemu více konzervativní. Oehler et al. (2014) uvádí lem 5 mm při každodenním nastavování na kontrastní markery (stejně tak i při využití CBCT, které považuje za stejně přesné), nejlépe však s využitím některé z metod zobrazení polohy cílového objemu během ozařování (*tracking*).

Tato dizertační práce považuje ozáření, kdy je 95% izodózou pokryto méně než 95 % CTV, za poddávkováná. Použití 10mm bezpečnostního lemu mezi CTV a PTV při nastavování pacienta vzhledem ke kostním strukturám bylo na našem pracovišti ještě donedávna standardem obrazem řízené radioterapie. Ani 10mm lem však při nastavení na kostní struktury nezaručuje dostatečné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou při všech ozařovacích frakcích. Výsledky práce ukázaly, že případné snížení bezpečnostního lemu na 7 mm by při nastavení na kostní struktury významně snížilo pokrytí cílového objemu, zatímco při nastavení na implantované kontrastní markery by i lem zmenšený na 7 mm pokryl prostatu lépe než současné standardně používané nastavení na kosti s lemem 10 mm. V pokrytí baze semenných váčků nebyl zjištěn významný rozdíl.

Poslední studie ukazují, že v případě semenných váčků bychom měli brát v potaz také jejich deformaci a možnou změnu polohy vzhledem k implantovaným kontrastním markerům. Liang et al. (2009) uvádějí, že pohyb semenných váčků je nezávislý na pohybu prostaty a může být dokonce významně větší, než je tomu u prostaty. Jako nejnižší možné hodnoty velikosti bezpečnostního lemu uvádějí 3 mm pro prostatu a 4,5 mm pro semenné váčky. Mutanga et al. (2011) považují 5mm lem pro prostatu při každodenním nastavení na implantované kontrastní markery za postačující, zatímco 8mm lem pro semenné váčky považují za stále nedostatečný, zejména s ohledem na jejich možnou deformaci.

Při hodnocení výsledků této dizertační práce bychom měli také vzít v potaz nejistotu spojenou se zobrazením měkkých tkání na CBCT. V porovnání s předchozími studiemi autorů Liang et al. (2009) a Mutanga et al. (2011), kteří použili spirální CT s vějířovitým svazkem, jsme v naší práci použili cone beam CT, které trpí horší kvalitou zobrazení. Horší kvalita obrazu CBCT s porovnáním s CT s vějířovitým svazkem je dána vyšším podílem rozptýleného záření u CBCT. Rovněž jsme porovnáním zakreslených objemů zjistili horší reprodukovatelnost zakreslení semenných váčků v porovnání s reprodukovatelností při zakreslování prostaty. Toto mohou být argumenty pro konzervativní zachování 10mm bezpečnostního lemu u semenných váčků.

Horší kvalita obrazů CBCT zůstává nevýhodou při jejich využití pro přesné nastavení pacienta. Barney et al. (2011) popsali významné odchylky, přesahující 3 mm, mezi nastavením na implantované kontrastní markery s využitím dvou ortogonálních kV snímků a nastavením pomocí CBCT. Přestože rozdíl může být způsoben změnami v měkkých tkáních mezi akvizicemi obrazů, autoři ho spíše přičítají nedostatečné kvalitě obrazů CBCT.

Při používání menších bezpečnostních lemu mohou být dávky na kritické orgány významně sníženy. Jelikož riziko Grade ≥ 2 rektální toxicity či krvácení z rekta je spojené s objemem rekta, který obdrží dávky ≥ 60 Gy (Michalski et al. 2010), lze při snížení objemů rekta, ozářeného dávkami nad 60 Gy, očekávat i nižší procento komplikací. Výsledky této dizertační práce mimo jiné ukazují, že relativní objem rekta, ozářený dávkami nad 75 Gy (tj. parametr V75), může být snížen z 10 % až na 4 %. Mutanga et al. (2011) tvrdí, že snížení V75 o pouhých 5 % má významný dopad na pravděpodobnost komplikací. Proto lze očekávat, že zavedením vhodné strategie obrazem řízené radioterapie, tj. každodenním nastavováním na implantované kontrastní markery, a snížením bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm, dosáhneme i u našich pacientů snížení gastrointestinální toxicity léčby, při zachování léčebných výsledků.

Zároveň se nám otevírá prostor pro možné navýšení celkové dávky nad současné standardně aplikované dávky 78 Gy. Karcinom prostaty je tzv. dávkově závislý, tj. navýšení celkové dávky vede ke zlepšení výsledků léčby. Lze tedy předpokládat, že i další navyšování dávky nad současné standardně aplikované dávky může vést k dalšímu pokroku v léčbě. Tato hypotéza však stále čeká na své potvrzení (či vyvrácení) v průběhu klinických studií.

9. Závěry

Tato práce vzájemně porovnává dvě metody zacílení ozařovacích svazků při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty: zaměření na kosti vs. zaměření na implantované kontrastní markery. Inovací, kterou práce přináší, je využití CBCT pro rekonstrukci dodané dávkové distribuce. Práce je jedinečná využitím CBCT pro retrospektivní hodnocení dávkové distribuce při radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty, jakož i využitím CBCT pro vzájemné porovnání dvou jiných metod obrazem řízené radioterapie.

Výsledky práce potvrzují obě pracovní hypotézy, tedy že využití markerů implantovaných do prostaty umožní snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm bez zhoršení pokrytí cílových objemů předepsanou dávkou, a zároveň že snížení bezpečnostního lemu z 10 mm na 7 mm povede k významnému snížení objemů kritických orgánů ozářených dávkami nad 60 Gy.

Práce umožnila zavedení metody zaměření na implantované kontrastní markery se sníženým bezpečnostním lemem do klinické praxe. Každodenní zaměření ozařovacích svazků na implantované kontrastní markery se sníženým lemem 7 mm se stalo součástí Místních radiologických standardů Kliniky onkologie a radioterapie Fakultní nemocnice Hradec Králové.

Nevýhody využití kontrastních markerů, jakými jsou kupříkladu nutnost invazivního zákroku na počátku léčby, či zvýšené náklady spojené s nákupem markerů, jsou jednoznačně vykoupeny vyšší přesností léčby, nižší očekávanou toxicitou léčby, jednoduchostí, rychlostí a spolehlivostí každodenního zacílení ozařovacích svazků, jakož i relativně nízkou přídatnou dávkou ionizujícího záření ze zobrazovacích metod.

Využití implantovaných kontrastních markerů umožnilo snížení bezpečnostního lemu, vytvořilo potenciál pro snížení toxicity léčby a otevřelo prostor pro možnou další eskalaci dávek nad 80 Gy.

10. Použitá literatura

ABOLABAN, Fouad Abdulaziz, 2011. On board cone beam CT for treatment planning in image guided radiotherapy. Disertační práce. University of Surrey, School of Electronic and Physical Sciences, Department of Physics.

AL-MAMGANI, A, WL VAN PUTTEN, WD HEEMSBERGEN et al., 2008. Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 980-988.

ALAEI Parham a Emiliano SPEZI, 2015. Imaging dose from cone beam computed tomography in radiation therapy. *Physica Medica*. **31**, 647-658.

ALONSO-ARRIZABALAGA S, LB GONZÁLEZ, JV ROSELLÓ FERRANDO et al., 2007. Prostate planning treatment volume margin calculation based on the exactrac x-ray 6D image-guided system: margins for various clinical implementations. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **69**, 936-943.

BALÍK, Michal a Miloš BROŽÁK, 2011. Lokalizovaný karcinom prostaty – diagnostika a léčba. *Urologie pro praxi*. **12**(2), 105-110.

BALTER, JM, HM SANDLER, K LAM et al., 1995. Measurement of prostate movement over the course of routine radiotherapy using implanted markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 113-118.

BARNEY, BM, RJ LEE, D HANDRAHAN et al., 2011. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **80**, 301-305.

BEL, A, PH VOS, PT RODRIGUS et al., 1996. High-precision prostate cancer irradiation by clinical application of an offline patient setup verification procedure, using portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **35**, 321-332.

BELTRAN C, MG HERMAN a BJ DAVIS, 2008. Planning target margin calculations for prostate radiotherapy based on intrafraction and interfraction motion using four localization methods. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 289-295.

BENTZEN, SM, LS CONSTINE, JO DEASY et al., 2010. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An introduction to the scientific issues. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S3-S9.

BICE, WS, BR PRESTIDGE, PD GRIMM et al., 1998. Centralized multiinstitutional post-implant analysis for interstitial prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **41**, 921-927.

BIJHOLD, J, JV LEBESQUE, AA HART et al., 1992. Maximizing setup accuracy using portal images as applied to a conformal boost technique for prostatic cancer. *Radiotherapy and Oncology*. **24**, 261-271.

BRACHMAN, DG, T THOMAS, J HILBE et al., 2000. Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **48**, 111-117.

BRAHME, A, 1988. Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiotherapy and Oncology*. **12**, 129-140.

CAHLON, Oren, Margie HUNT a Michael J ZELEFSKY, 2008. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Seminars in Radiation Oncology*. **18**, 48-57.

COX, JD, J STETZ, TF PAJAK et al., 1995. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 1341-1346.

CRUSINBERRY, RA, EV KRAMOLOWSKY a SA LOENING, 1987, Percutaneous transperineal placement of gold-198 seeds for treatment of carcinoma of the prostate. *The Prostate*. **11**, 59-67.

DE MEERLEER, GO, LA VAKAET, WR DE GERSEM et al., 2000. Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: A planning comparison. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **47**, 639-648.

DE NEVE, W, F VAN DEN HEUVEL, M BEUKELEER et al., 1992. Routine clinical on-line portal imaging followed by immediate field adjustment using a tele-controlled patient couch. *Radiotherapy and Oncology*. **24**, 45-54.

DEARNALEY, DP, MR SYDES, JD GRAHAM et al., 2007. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. **8**, 475-487.

DEARNALEY, DP, G JOVIC, I SYNDIKUS et al., 2014. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncology*. **15**(4), 464-473.

DOGAN, N, S KING, B EMAMI et al., 2003. Assessment of different IMRT boost delivery methods on target coverage and normal tissue sparing. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **57**, 1480-1491.

DOLEŽEL, Martin, Karel ODRAŽKA, Milan ZOUHAR et al., 2015. Comparing morbidity and cancer control after 3D-conformal (70/74 Gy) and intensity modulated radiotherapy (78/82 Gy) for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. **191**, 338-346.

DUBOIS, DF, BR PRESTIDGE, LA HOTCHKISS et al., 1997. Source localization following permanent transperineal prostate interstitial brachytherapy using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **39**, 1037-1041.

FIORINO, C, G FELLIN, T RANCATI et al., 2008. Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 1130-1137.

FLOCKS, RH, HD KERR a HB ELKINS et al., 1952. Treatment of carcinoma of the prostate by interstitial radiation with radioactive gold (Au-198): A preliminary report. *Journal of Urology*. **68**, 510-522.

FOTINA, I, J HOPFGARTNER, M STOCK et al., 2012. Feasibility of CBCT-based dose calculation: Comparative analysis of HU adjustment techniques. *Radiotherapy and Oncology*. **104**, 249-256.

GHILEZAN, JM, DA JAFFRAY, JH SIEWERDSEN et al., 2005. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **62**, 406-417.

GREPL, Jakub 2010. Hodnocení dozimetrických parametrů ozáření cílových objemů a kritických orgánů při zavádění systematické obrazem řízené radioterapie karcinomu prostaty. Diplomová práce. Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská, České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Ing. Petr Paluska, Klinika onkologie a radioterapie, Fakultní nemocnice Hradec Králové.

GRILLS, IS, AA MARTINEZ, M HOLLANDER et al., 2004. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose palladium seeds. *Journal of Urology*. **171**, 1098-1104.

HANKS, GE, SA LEIBEL, JM KRALL et al., 1985. Patterns of Care Studies: Dose-response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **11**, 153-157.

HANKS, GE, AL HANLON, B EPSTEIN et al., 2002. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **54**, 427-435.

HATTON, J, B MCCURDY, PB GREER, 2009. Cone beam computerized tomography: the effect of calibration of the Hounsfield unit number to electron density on dose calculation accuracy for adaptive radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology*. **54**, N329-N346.

HATTON, JA, PB GREER, C TANG et al., 2011. Does the planning dose-volume histogram represent treatment doses in image-guided prostate radiation therapy? Assessment with cone-beam computerised tomography scans. *Radiotherapy and Oncology*. **98**, 162-168.

HEIDENREICH, A et al., 2008. EAU guidelines on prostate cancer. *European Urology*. **53**, 68-80.

HELD, M, F CREMERS, PK SNEED et al., 2016. Assessment of image quality and dose calculation accuracy an kV CBCT, MV CBCT, and MV CT images for urgent palliative radiotherapy treatments. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **17**, 279-290.

HUANG, EH, A POLLACK, L LEVY et al., 2002. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **54**, 1314-1321.

HUGGINS, C a CV HODGES, 1941. Studies on prostatic cancer: Effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research*. **1**, 293-297.

ICRU Report 50. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1993.

ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU Report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 1999.

ICRU Report 83. Prescribing, recording and reporting photon beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD, 2010.

JACOB, R, AL HANLON, EM HORWITZ et al., 2004. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer*. **100**, 538-543.

KALBASI A, J LI, A BERMAN et al, 2015. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncology*. **1**, 897-906.

KAŠAOVÁ, Linda, Igor SIRÁK, Jan JANSÁ et. al., 2014. Quantitative evaluation of the benefit of fiducial image-guidance for prostate cancer intensity modulated radiation therapy using daily dose volume histogram analysis. *Technology in Cancer Research and Treatment*. **13**(1), 47-55. ISSN 1533-0346.

KUBAN, DA, SL TUCKER, L DONG et al., 2008. Long-term results of the M.D.Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 67-74.

KUPELIAN, PA, KM LANGEN, TR WILLOUGHBY et al., 2008. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Seminars in Radiation Oncology*. **18**, 58-66.

KUPELIAN, PA, M ELSHAIKH, CA REDDY et al., 2002. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the PSA era: a large single institution experience with radical prostatectomy and external beam radiotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. **20**, 3376-3385.

LANNON, SG, AA EL-ARABY, PK JOSEPH et al., 1993. Long-term results of combined interstitial gold seed implantation plus external beam irradiation in localised carcinoma of the prostate. *British Journal of Urology*. **72**, 782-791.

LAWTON, CA, M WON, MV PILEPICH et al., 1991. Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG

studies 7506 and 7706. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **21**, 935-939.

LI HS, IJ CHETTY, CA ENKE et al., 2008. Dosimetric consequences of intrafraction prostate motion. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71**, 801-812.

LIANG, J, Q WU a D YAN, 2009. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **73**, 935-943.

LING, CC, C BURMAN, CS CHUI et al., 1996. Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **35**, 721-730.

MARKS, LB, ED YORKE, A JACKSON et al., 2010. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S10-S19.

MCSHAN, DL, A SILVERMAN, D LANZA et al., 1979. A computerized three-dimensional treatment planning system utilizing interactive colour graphic. *British Journal of Radiology*. **52**, 478-481.

MEIJER, GJ, J DEKLERK, K BZDUSEK et al., 2008. What CTV-to-PTV margins should be applied for prostate irradiation? Four-dimensional quantitative assessment using model-based deformable image registration techniques. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 1416-1425.

MICHALSKI, JM, K WINTER, JA PURDY et al., 2005. Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **62**, 706-713.

MICHALSKI, JM, H GAY, A JACKSON et al., 2010. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S123-S129.

MUTANGA, TF, HCJ DEBOER, GJ VAN DER WIELEN et al., 2011. Margin evaluation in the presence of deformation, rotation, and translation in prostate and entire seminal vesicle irradiation with daily marker-based setup corrections. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **81**, 1160-1167.

NAG, Subir, ed., 1997. *Principles and Practice of Brachytherapy*. New York: Futura Publishing Company, Inc. ISBN 0-87993-654-1.

NAIRZ O, F MERZ, H DEUTSCHMANN et al., 2008. A strategy for the use of image-guided radiotherapy (IGRT) on linear accelerators and its impact on treatment margins for prostate cancer patients. *Strahlentherapie und Onkologie*. **12**, 663-667.

Národní radiologické standardy – radiologická fyzika, 2015. *Věstník Ministerstva zdravotnictví České Republiky*, částka 6.

ODRÁŽKA, Karel, 2002. Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty. Praha: Galén. ISBN 80-7262-157-2.

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL, Jaroslav VAŇÁSEK et al., 2010. Late toxicity after conformal and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: Impact of previous surgery for benign prostatic hyperplasia. *International Journal of Urology*. **17**(9), 784-790.

ODRÁŽKA, Karel, Martin DOLEŽEL a Jaroslav VAŇÁSEK, 2010. Moderní metody zevní radioterapie v léčbě karcinomu prostaty. *Česká urologie*. **14**(2), 81-91.

OEHLER C, S LANG, P DIMMERLING et al., 2014. PTV margin definition in hypofractionated IGRT of localized prostate cancer using cone beam CT and orthogonal image pairs with fiducial markers. *Radiation Oncology*. **9**, 229.

PARKER, RP, PA HOBDAV, KJ CASSELL, 1979. The direct use of CT numbers in radiotherapy dosage calculations for inhomogeneous media. *Physics in Medicine and Biology*. **24**, 802-809.

PASTEAU, O a Dr DEGRAIS., 1914. The radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentg Ray*. **28**, 396-410.

PAVY, JJ, J DENEKAMP, J LETSCHERT et al., 1995. EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **31**, 1043-1047.

PAWLOWSKI, JM, ES YANG, AW MALCOM et al., 2010. Reduction of dose delivered to organs at risk in prostate cancer patients via image-guided radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, 924-934.

PEARSON, D, SK GILL, N CAMPBELL et al., 2016. Dosimetric and volumetric changes in the rectum and bladder in patients receiving CBCT-guided prostate IMRT: analysis based on daily CBCT dose calculation. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **17**(6), 107-117.

PEETERS, ST, JV LEBESQUE, WD HEEMSBERGEN et al., 2006a. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **64**, 1151-1161.

PEETERS, ST, WD HEEMSBERGEN, PCM KOPER et al., 2006b. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized Phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of Clinical Oncology*. **24**, 1990-1996.

POLLACK, A, GK ZAGARS, G STARKSCHALL et al., 2002. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **53**, 1097-1105.

PRETE, JJ, BR PRESTIDGE, DF DUBOIS et al., 1998. Comparison of MRI and CT based post implant dosimetric assessment of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiation Oncology Investigations*. **6**, 90-96.

RICHTER, A, Q HU, D STEGLICH et al., 2008. Investigation of the usability of conebeam CT data sets for dose calculation. *Radiation Oncology*. **42**.

SANDLER, HM, 1996. 3-D conformal radiotherapy for prostate cancer. The University of Michigan Experience. In: Meyer, JL, JA Purdy (eds.) 3-D conformal radiotherapy. A new era in the irradiation of cancer. Basel: S.Karger, 238-243.

SCHALLENKAMP, JM, MG HERMAN, JJ KRUSE et al., 2005. Prostate position relative to pelvic bony anatomy based on intraprostatic gold markers and electronic portal imaging. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **63**, 800-811.

SHI, W, JG LI, RA ZLOTECKI et al., 2011. Evaluation of kV cone-beam CT performance for prostate IGRT: a comparison of automatic grey-value alignment to implanted fiducial-marker alignment. *American Journal of Clinical Oncology*. **34**, 16-21.

SMIT, WGJM, PA HELLE, WLJ VAN PUTTEN et al., 1990. Late radiation damage in prostate cancer patients treated by high dose external beam radiotherapy in relation to rectal dose. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **18**, 23-29.

SOUMAROVÁ, Renata a Luboš HOMOLA, 2006. Intersticiální brachyterapie. Masarykova univerzita, Edice kontinuálního vzdělávání v medicíně č. 15. ISBN 80-210-4107-2.

SRINIVASAN, Kavitha, Mohammad MOHAMMADI a Justin SHEPHERD, 2013. Cone beam computed tomography for adaptive radiotherapy treatment planning. *Journal of Medical and Biological Engineering*. **34**, 377-385.

SRIPADAM, R, J STRATFORD, AM HENRY et al., 2009. Rectal motion can reduce CTV coverage and increase rectal dose during prostate radiotherapy: a daily cone-beam CT study. *Radiotherapy and Oncology*. **90**, 312-317.

STOREY, MR, A POLLACK, G ZAGARS et al., 2000. Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **48**, 635-642.

STROOM JC, HCJ DE BOER, H HUIZENGA et al., 1999. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **43**, 905-919.

ŠEFROVÁ, Jana, Petr PALUSKA, Karel ODRÁŽKA et al., 2009. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty. *Klinická onkologie*. **22(5)**, 233-241.

TANYI, JA, T HE, PA SUMMERS et al., 2010. Assessment of planning target volume margins for intensity-modulated radiotherapy of the prostate gland: role of daily inter- and intrafraction motion.. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **78**, 1579-1585.

THOMAS, SJ, 1999. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *British Journal of Radiology*. **72**, 781-786.

VAN DER WIELEN, GJ, TF MUTANGA, L INCROCCI et al., 2008. Deformation of prostate and seminal vesicles relative to intraprostatic fiducial markers. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **72**, 1604-1611.

VAN HERK, M, A BRUCE, AP KROES et al., 1995. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **33**, 1311-1320.

VAN HERK, M, P REMEIJER, C RASCH et al., 2000. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **47**, 1121-1135.

VAN HERK, Marcel, 2004. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. **14**, 52-64.

VAN HERK, Marcel, 2007. Different styles of image-guided radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*. **17**(4), 258-267.

VAN ZIJTVELD, M, M DIRKX, M BREUERS et al., 2010. Evaluation of the ‘dose of the day’ for IMRT prostate cancer patients derived from portal dose measurements and cone-beam CT. *Radiotherapy and Oncology*. **96**, 172-177.

VARADHAN, R, SK HUI, S WAY et al., 2009. Assessing prostate, bladder and rectal doses during image guided radiation therapy – need for plan adaptation? *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. **10**(3), 56-74.

VERHEY LJ, M GOITEIN, P MCNULTY et al., 1982. Precise positioning of patients for radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **8**, 289-294.

VISWANATHAN, AN, ED YORKE, LB MARKS et al., 2010. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **76**, S116-S122.

WHITMORE, WF Jr, B HILARIS a H GRABSTALD, 1972. Retropubic implantation of iodine-125 in the treatment of prostatic cancer. *Journal of Urology*. **108**, 918-920.

YANG, Y, E SCHREIBMANN, T LI et al., 2007. Evaluation of on-board kV cone beam CT (CBCT)-based dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*. **52**, 685-705.

YOO, S a FF YIN, 2006. Dosimetric feasibility of cone-beam CT-based treatment planning compared to CT-based treatment planning. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **66**, 1553-1561.

ZELEFSKY, MJ, SA LEIBEL, PB GAUDIN et al., 1998. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **41**, 491-500.

ZELEFSKY, MJ, Z FUKS, L HAPPERSETT et al., 2000. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. **55**, 241-249.

ZELEFSKY, MJ, Z FUKS, M HUNT et al., 2002. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 722 patients. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **53**, 1111-1116.

ZELEFSKY, MJ, EJ LEVIN, M HUNT et al., 2008a. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **70**, 1124-1129.

ZELEFSKY, MJ, Y YAMADA, Z FUKS et al., 2008b. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. **71**, 1028-1033.

ZIETMAN, AL., 1998. Radiation therapy or prostatectomy: An old conflict revisited in the PSA era. A radiation oncologist's viewpoint. *Seminars in Radiation Oncology*. **8**, 81-86.

ZIETMAN, AL., ML DESILVIO, JD SLATER et al., 2005. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. **294**, 1233-1239.

11. Přehled publikační činnosti autora

Původní vědecké práce v impaktovaném časopise

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, 14(3):99-112, **IF 1.29**

Sefrova J, Odrazka K, **Paluska P** et al. Magnetic resonance imaging in prostatectomy radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 82(2):911-918, **IF 4.592**

Kasaova L, Sirak I, Jansa J, **Paluska P**, Petera J. Quantitative evaluation of the benefit of fiducial image-guidance for prostate cancer intensity modulated radiation therapy using daily dose volume histogram analysis. *Technology in Cancer Research and Treatment* 2014, 13(1):47-55, **IF 1.886**

Hodek M, Sirak I, Ferko A, Orhalmi J, Hovorkova E, Nikolov DH, **Paluska P**, Kopecky J, Petera J, Vosmik M. Baseline hematologic parameters influencing outcomes in patients with neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma. *Strahlenther Onkol* 2016, 192(9):632-640, **IF 2.898**

Dolezel M, Odrazka 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, 191(4):338-346, **IF 3.776**

Dolezel M, Odrazka 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(4):197-202, **IF 3.776**

Odrazka 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, 13(2):138-43, **IF 2.062**

Odrazka 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, 17(9):784-906, **IF 1.158**

Petera J, Sirak I, Tucek L, Hodek M, **Paluska P**, Kasaova L, Paulikova S, Vosmik M, Dolezalova H, Cvanova M, Halamka M, Laco J. Predicting factors for locoregional failure of high-dose-rate brachytherapy for early-stage oral cancer. *Personalized Medicine* 2012, 9(8), 879-887, **IF 1.528**

Petera J, Kasaova L, **Paluska P** et al. Intensity–modulated radiotherapy in the treatment of subhepatic carcinomas. Hepatogastroenterology 2011, 58:1-6, **IF 0.669**

Petera J, Sirak I, Kasaova L, Macingova Z, **Paluska P**, Zouhar M, Kutilek P, Brodak M, Vosmik M. High–dose rate brachytherapy in the treatment of penile carcinoma – first experience, Brachytherapy, vol.10, 2011, p.136-140, **IF 1.466**

Petera J, Soumarova R, Ruzickova J, Neumanova R, Dusek L, Sirak I, Macingova Z, **Paluska P**, Kasaova L, Hodek M, Vosmik M. Perioperative hyperfractionated high–dose rate brachytherapy in the treatment of soft tissue sarcomas – multicentric experience, Annals of surgical oncology 2010, 17(1):206-210, **IF 4.182**

Petera J, Matula P, **Paluska P**, Sirak I, Macingova Z, Kasaova L, Frgala T, Hodek M, Vosmik M. High dose rate versus low dose rate brachytherapy in the treatment of tongue carcinoma – a radiobiology study, Neoplasma 2009, 56(2), 163-168, **IF 1.192**

Vošmik M, Odrazka K, **Paluska P** et al. IMRT using simultaneous integrated boost (66 Gy in 6 weeks) in head and neck cancer – evaluation of toxicity and locoregional control. Tumori 2007, **IF 0.597**

Ostatní práce v impaktovaném časopise

Vosmik M, Petera J, Sirak I, Hodek M, **Paluska P**, Dolezal J, Kopacova M. Technological advances in radiotherapy for esophageal cancer, World J Gastroenterol, vol.16(44), Nov.2010, p.5555-64, **IF 2.240**

Původní vědecké práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

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 offline evaluation of target volume coverage during prostate image–guided radiotherapy based on bony anatomy alignment. Rep Pract Oncol Radiother 2012, vol.17(3):134-140

Kasaova L, Sirak I, Jansa J, **Paluska P**, Petera J. Daily prostate volume and position monitoring using implanted gold markers and on–board imaging during radiotherapy. Acta Medica 2011, 54(4):149-152

Buka D, Dvořák J, Petera J, Kašaová L, Bedrošová J, Zouhar M, **Paluska P**, Sirák I, Richter I, Vošmik M, Zoul Z. Brachyterapie inoperabilního karcinomu jícnu. Onkologie 2016, 10(1):38-40

Tucek L, Petera J, Sirak I, Vosmik M, Dolezalova H, Brokesova S, Hodek M, Kasaova L, **Paluska P**. Hyperfractionated high-dose rate brachytherapy in the treatment of oral tongue cancer. Rep Pract Oncol Radiother 2011, 16:239-243

Šefrová J, Odrážka K, **Paluska P** et al. Změny cílových objemů při použití magnetické rezonance pro plánování radioterapie lůžka prostaty – předběžné výsledky, Klin Onkol 2010, 23(4)

Dvořák J, Malý R, Raupach J, Kašaová L, Bedrošová J, Zouhar M, **Paluska P**, Tomko T, Renc O, Zoul Z, Krajina A, Petera J. Intravaskulární brachyterapie potencionovaná hypertermií – první technické zkušenosti. Radiační Onkologie 2010

Šefrová J, **Paluska P**, Odrážka K, Jirkovský V. Chronická gastrointestinální toxicita po zevní radioterapii karcinomu prostaty, Klin Onkol 2009, 22(5):233-241

Vošmik M, Kordač P, **Paluska P**, Zouhar M, Petera J, Odrážka K, Veselý P, Dvořák J: IMRT using simultaneous integrated boost (66 Gy in 6 weeks) with and without concurrent chemotherapy in head and neck cancer toxicity evaluation. Rep Pract Oncol Radiother 2008, 13(2):86-95

Vosmik M, Odrážka K, Dolezel M, Vaculikova M, Kordac P, Zouhar M, Petera J, Jansa J, Zoul Z, **Paluska P**, Vokurka J: IMRT with the use of simultaneous integrated boost in the treatment of head and neck cancer: acute toxicity evaluation, ACTA MEDICA (Hradec Králové) 2006, 49(3):167-173

Ostatní práce v recenzovaném neimpaktovaném časopise

Vošmik M, Hodek M, Sirák I, Jansa J, Kašaová L, **Paluska P**. Moderní technologie v radioterapii nádorů hlavy a krku. Onkologie 2012, 6(5):247-251

Přednášky na odborných setkáních

Paluska P. Přehled in vivo dozimetrie na Klinice onkologie a radioterapie FN HK, 3.konference SROBF, Hradec Králové 2007

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IMRT ca prostaty, 6. ročník Sympózia o radiační onkologii, Nový Jičín.2009

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IMRT ca prostaty, 6.konference SROBF, Hradec Králové 2010

Paluska P. Sledování polohy zlatých zrn při IGRT ca prostaty, Bratislavský deň, Onkologický ústav sv. Alžběty, Bratislava 2010

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IMRT ca prostaty, Bratislavský deň, Onkologický ústav sv. Alžběty, Bratislava 2010

Paluska P. Zajímavosti z konference ICTR–PHE 2012, konference ČSFM, Bystřice pod Pernštejnem 2012

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce obrazem řízené radioterapie ca prostaty – porovnání zaměření na kosti vs. zaměření na implantované markery, XV. Vědecká konference LF UK a FN HK, Hradec Králové 2012

Paluska P. Geometrické nepřesnosti při HDR brachyterapii prostaty a jejich vliv na výslednou dávkovou distribuci, 8. ročník Sympózia o radiační onkologii, Nový Jičín 2011

Paluska P. Využití cone beam CT při obrazem řízené radioterapii karcinomu prostaty, 34. dny lékařské biofyziky, Plzeň 2011

Paluska P. Tříletá zkušenost s verifikacemi IMRT plánů portálovou dozimetrií, odborný seminář Bulovka, Praha 2011

Paluska P. Plánování léčby externími fotonovými svazky, Akreditovaný kvalifikační kurz Radiologická fyzika, Praha 2012

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce obrazem řízené radioterapie ca prostaty – porovnání zaměření na kosti vs. zaměření na implantované markery, 34. dny lékařské biofyziky, Lázně Bělohrad 2013

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce obrazem řízené radioterapie ca prostaty – porovnání zaměření na kosti vs. zaměření na implantované markery, Kontroverze v onkologii, Dříteč 2013

Paluska P. Biologické účinky ionizujícího záření, Kurz radiační ochrany pro aplikující odborníky, Hradec Králové 2013

Paluska P. Využití CT v radioterapii, kurz základního kmene specializačního vzdělávání oboru Radiologická fyzika, Praha 2014

Paluska P. Best of ASTRO 2016, Dříteč 2017

Plakátová sdělení na odborných setkáních

Paluska P. Využití cone beam CT pro rekonstrukci dávkové distribuce dodané při IGRT ca prostaty, 7. ročník Sympózia o radiační onkologii, Nový Jičín 2010

Paluska P. The impact of geometric inaccuracies on resulting dose distribution during HDR prostate brachytherapy, World Congress of Brachytherapy, Barcelona 2012

Paluska P. Geometrické nepřesnosti při HDR brachyterapii prostaty a jejich vliv na výslednou dávkovou distribuci, 34. dny lékařské biofyziky, Lázně Bělohrad 2013

Paluska P. Brachyterapie recidivy karcinomu tvrdého patra – kazuistika, 10. konference SROBF, Hradec Králové 2014