

Pětileté výsledky IMRT karcinomu prostaty – kontrola nádoru

Five-Year Results of IMRT for Prostate Cancer – Tumor Control

Odrážka K.¹⁻⁴, Doležel M.^{1,2,5}, Vaňásek J.¹, Vaculíková M.⁶, Zouhar M.⁷, Šefrová J.^{8,9}, Paluska P.⁷, Vošmik M.⁷, Kohlová T.¹⁰, Kolářová I.¹, Brodák M.¹¹, Navrátil P.¹¹, Prošvic P.¹², Hoffmann P.¹³, Hafuda A.¹²

¹ Oddělení klinické a radiační onkologie, Multiscan, Pardubická krajská nemocnice, Pardubice

² 1. LF UK v Praze

³ 3. LF UK v Praze

⁴ Katedra radiační onkologie IPVZ, Praha

⁵ LF UP v Olomouci

⁶ Onkologické oddělení, Oblastní nemocnice Trutnov

⁷ Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

⁸ Onkologická ambulance, Nemocnice Prachatice, a.s.

⁹ Hospic sv. Jana N. Neumanna, Prachatice

¹⁰ Oddělení nukleární medicíny, FN Hradec Králové

¹¹ Urologická klinika, FN Hradec Králové

¹² Urologické oddělení, Oblastní nemocnice Náchod

¹³ Radiologická klinika, FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) je preferovanou metodou zevní radioterapie lokalizovaného karcinomu prostaty. Vyhodnotili jsme 5leté výsledky IMRT s dávkou 78/82 Gy. **Soubor pacientů a metody:** V období červen 2003 až prosinec 2007 jsme IMRT technikou léčili 233 pacientů s karcinomem prostaty T1-3 N0 M0. Hormonální léčba byla podávána především u pacientů s vysokým rizikem. Použili jsme dvě IMRT techniky – IMRT s dávkou 78 Gy/39 frakcí na prostatu a semenné vajíčky (SV) – IMRT 78 – a IMRT se simultánním integrovaným boostem s dávkou 82 Gy/41 frakcí na prostatu a současně 73,8 Gy/41 frakcí na SV (IMRT SIB 82). Technika IMRT 78 byla použita u 160 pacientů (69 %), technika IMRT SIB 82 u 73 pacientů (31 %) se středním (IR) či vysokým rizikem (HR) bez postižení SV. PSA relaps byl definován jako zvýšení PSA minimálně o 2,0 ng/ml oproti nadiru nebo zahájení hormonální léčby. Klinický relaps byl definován jako přítomnost lokální recidivy a/nebo distančních metastáz. **Výsledky:** Medián sledování souboru pacientů byl 4,3 roku (rozmezí 0,6–8,9 roku). Odhadované 5leté přežití bez PSA relapsu u pacientů s nízkým rizikem (LR), IR a HR bylo 86 %, 89 %, resp. 83 % (p = NS). V multivariační analýze je Gleason skóre (GS) 8–10 spojeno s významně vyšším rizikem PSA relapsu (RR 2,76), zatímco vyšší věk v době diagnózy riziko PSA relapsu významně snižuje (RR 0,94). Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu u LR, IR a HR pacientů bylo 100 %, 99 %, resp. 95 % (p = NS). GS a PSA měly v univariační analýze významný vliv na 5leté přežití bez klinického relapsu – GS 2–7 97 % vs GS 8–10 88 % (p = 0,03), PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % (p < 0,01). **Závěr:** Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty metodou IMRT 78/82 Gy přinesla u našich pacientů výborné 5leté onkologické výsledky s rizikem klinického relapsu < 5 %.

Klíčová slova

karcinom prostaty – radioterapie – IMRT

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

KOC Pardubická krajská nemocnice a. s.
a Multiscan s. r. o.

Kyjevská 44

532 03 Pardubice

e-mail: dolezelm@email.cz

Obdrženo/Submitted: 3. 6. 2013

Přijato/Accepted: 12. 6. 2013

Summary

Background: Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) is the method of choice in external-beam radiotherapy to localized prostate cancer. This work analyses five year results of IMRT with a dose of 78/82 Gy. **Patients and Methods:** From June 2003 to December 2007, the IMRT technique was employed to treat 233 patients with T1-3 N0 M0 prostate cancer. It was supplemented by hormone therapy especially in high-risk patients. Two IMRT techniques were applied – IMRT with a dose of 78 Gy in 39 fractions to prostate and seminal vesicles (SV) (IMRT 78) and IMRT with simultaneous integrated 82 Gy boost to prostate concurrently with 73,8 Gy in 41 fractions to SV (IMRT SIB 82). The IMRT 78 technique was used in 160 patients (69%). Seventy-three (31%) patients with intermediate (IR) or high-risk (HR) prostate cancer without SV involvement were treated with IMRT SIB 82 technique. The PSA relapse was defined as an increase in PSA of at least 2.0 ng/mL above the nadir or in comparison to the value at the initiation of hormone therapy. Clinical relapse was defined as an occurrence of distant metastases and/or local recurrence. **Results:** The median follow-up of our patients' population was 4.3 years (range 0.6–8.9 years). The estimated 5-year PSA relapse-free survival in low-risk (LR), IR and HR patients was 86%, 89% and 83%, respectively ($p = \text{NS}$). In a multivariate analysis, Gleason score (GS) 8–10 was associated with significantly higher risk of PSA relapse (RR 2.76), while higher age at the time of diagnosis significantly decreased the PSA relapse risk (RR 0.94). The estimated 5-year clinical relapse-free survival in LR, IR and HR patients was 100%, 99% and 95%, respectively ($p = \text{NS}$). In a univariate analysis, both GS and PSA had a significant impact on the 5-year clinical relapse-free survival – GS 2–7 97 % vs GS 8–10 88 % ($p = 0.03$), PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % ($p < 0.01$). **Conclusion:** Treatment of localized prostate cancer using IMRT with a dose 78/82 Gy yielded an excellent 5-year tumour control with a risk of clinical relapse being less than 5%.

Key words

prostate cancer – radiation therapy – IMRT

Úvod

Pokročilé konformní ozařovací techniky – trojrozměrná konformní radioterapie (3D-CRT) a radioterapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) jsou v současnosti standardem v zevní radioterapii lokalizovaného karcinomu prostaty.

3D-CRT prokázala v randomizovaných studiích, že eskalace dávky záření přinese vyšší lokální kontrolu nádoru, ovšem za cenu zvýšení toxicity [1–3]. IMRT vykazuje v porovnání s 3D-CRT vyšší míru konformity dávkové distribuce, což se projevuje lepším šetřením zdravých tkání v okolí cílového ob-

jemu. Staffurth sumarizoval výsledky studií, které porovnávaly chronickou toxicitu u pacientů léčených IMRT a 3D-CRT a uvádí průměrnou incidenci gastrointestinální (GI) toxicity 2. a vyššího stupně 6 % vs 15 % [4]. Obě metody konformní radioterapie umožňují bezpečnou eskalaci dávky na úroveň 78 Gy, avšak IMRT je v porovnání s 3D-CRT výhodnější, protože významně redukuje především riziko pozdní GI toxicity. V USA se zastoupení IMRT v radioterapii karcinomu prostaty zvýšilo z 1 % v roce 2000 na 70 % v roce 2007 [5]. Retrospektivní data svědčí o proveditelnosti IMRT s ultravysokou dávkou ≥ 81 Gy [6,7]. Nicméně je třeba počítat s nárůstem pozdní genitourinární (GU) toxicity.

Pomocí IMRT lze aplikovat různé velké dávky záření do různých cílových objemů současně – simultánní integrovaný boost (SIB). Otevírá se tak možnost cíleně navýšit dávku v oblastech, kde předpokládáme větší rozsah nádorového postižení (makroskopické postižení) ve srovnání s oblastmi s menším rozsahem nádoru (mikroskopické postižení). Cílovými objemy s diferencovanou dávkou tak mohou být prostata – semenné vajíčky (SV) nebo intraprostatická léze – zbytek prostaty a SV. Časné výsledky IMRT SIB potvrdily proveditelnost metody a přijatelnou toxicitu [8,9].

Vyhodnotili jsme 5leté výsledky IMRT a IMRT SIB u našich pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty.

Tab. 1 Charakteristika souboru.

		Počet	(%)
věk – medián (rozmezí)		71	(51–84)
stadium TNM	T1	16	(6,9)
	T2	92	(39,5)
	T3	125	(53,6)
gleason skóre	2–6	164	(70,4)
	7	44	(18,9)
	8–10	25	(10,7)
PSA (ng/ml) – medián (rozmezí)		10	(0,6–78,9)
skupiny rizika*	nízké riziko	24	(10,3)
	střední riziko	73	(31,3)
	vyšší riziko	136	(58,4)
hormonální léčba	neoadjuvantní	128	(54,9)
	adjuvantní	17	(7,3)
	žádná	88	(37,8)
technika/dávka	IMRT 78	160	(68,7)
	IMRT SIB 82	73	(31,3)

IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou, SIB – simultánní integrovaný boost
 *skupiny rizika – nízké riziko (T1–T2a a Gleason skóre ≤ 6 a PSA ≤ 10 ng/ml), střední riziko (T2b–c nebo Gleason skóre 7 nebo PSA > 10 a ≤ 20 ng/ml), vysoké riziko (T3 nebo Gleason skóre ≥ 8 nebo PSA > 20 ng/ml)

Soubor pacientů a metody

Charakteristika souboru

V období od června 2003 do prosince 2007 byli na Klinice onkologie a radio-terapie FN Hradec Králové léčeni IMRT technikou 233 pacienti s karcinomem prostaty (tab. 1). Jednalo se o pacienty s lokalizovaným onemocněním, bez klinických či chirurgických známek postižení uzlin, bez klinických známek distančních metastáz – stadium T1-3 N0 (pN0) M0. Technika IMRT SIB s dávkou 82 Gy byla zavedena v roce 2005 a byla používána u pacientů se středním (IR) či vysokým rizikem (HR) bez postižení SV. Hormonální léčba byla podávána u HR pacientů – neoadjuvantní hormonální léčba (LHRH analog + antiandrogen šest měsíců). Pacienti s Gleason skóre (GS) 8–10 dostali navíc adjuvantní hormonální léčbu (LHRH analog 2–3 roky nebo oboustranná orchiektomie). Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas.

IMRT

Podrobně jsme o plánování IMRT referovali v minulosti [9,10]. Pacienti byli plánováni a léčeni v poloze na zádech s vakuovou podložkou nebo podložkou pod kolena a nohy (Vac-Lok/Dual Leg Positioner Cushion, MED-TEC) k imobilizaci dolních končetin a pánve. Všechny ozařovací plány byly vyhotoveny v 3D plánovacím systému s inverzním plánováním (CadPlan R.6.3.6. s modulem Helios/Eclipse 7.3, Varian). Použili jsme dvě IMRT techniky – IMRT s dávkou 78 Gy (IMRT 78) a IMRT se simultánním integrovaným boostem s dávkou 82/73,8 Gy (IMRT SIB 82). Klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) u techniky IMRT 78 zahrnoval prostatu a bázi SV/celé SV při jejich postižení. PTV byl vytvořen přidáním izotropního lemu 10 mm. U techniky IMRT SIB 82 byl CTV tvořen prostatou, zatímco CTV2 odpovídal SV. PTV1 a PTV2 byly vytvořeny přidáním izotropního lemu 10 mm. Rektum a močový měchýř (popř. sigma a ileum) byly konturovány v úrovni PTV a 1 cm nad/pod úroveň PTV. Pacienti byli ozařováni technikou pěti koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Modulované svazky byly ozářeny pomocí MLC metodou „sliding window“. Abychom

dosáhli optimální distribuce dávky, použili jsme sadu limitů – maximální dávka 107%; minimálně 95% PTV obdrží 95% předepsané dávky; maximálně 25 % objemu rektu obdrží dávku 70 Gy (Rvol 70 ≤ 25 %), Rvol 75 ≤ 15 % a současně 15 cm³; pro močový měchýř Bvol 70 ≤ 35 %. Předepsaná dávka byla specifikována do izocentra (přibližně střed prostaty). U techniky IMRT 78 byla předepsaná dávka 78 Gy, 39 frakcí, dávka na frakci 2 Gy, jedna frakce denně, pět dní v týdnu. U techniky IMRT SIB 82 byla předepsaná dávka 82 Gy (PTV1), resp. 73,8 Gy (PTV2), 41 frakcí, dávka na frakci 2 Gy, resp. 1,8 Gy, jedna frakce denně, pět dní v týdnu. K ozařování byl použit lineární urychlovač s energií fotonů 6 MV (Clinac 600 C, Varian). Verifikace nastavení byla prováděna 1krát týdně pomocí portálového zobrazení.

Cílové ukazatele a statistika

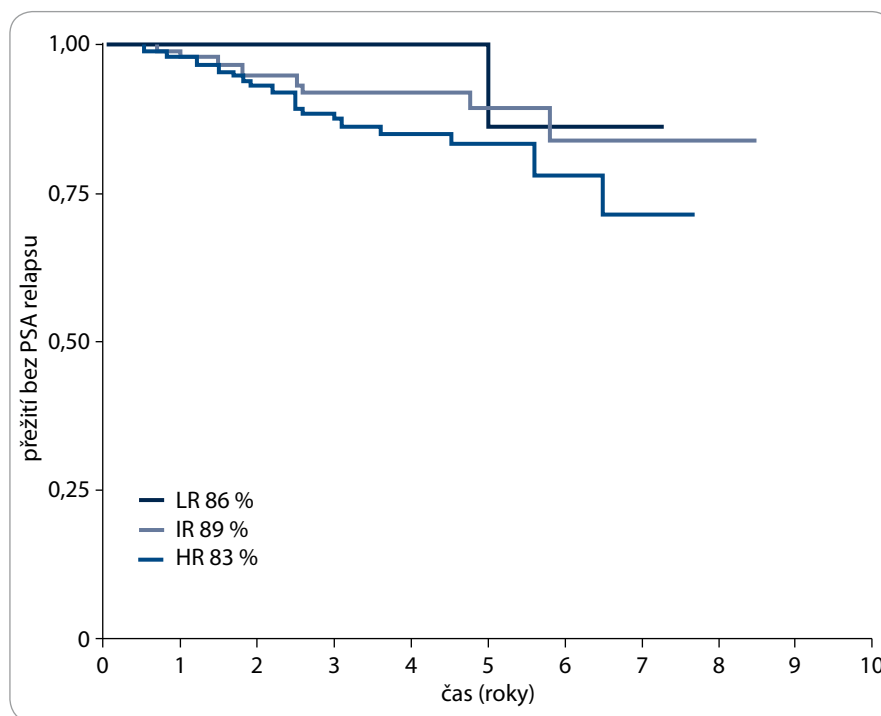
PSA relaps byl v souladu s ASTRO Phoenix doporučením definován jako zvýšení PSA o 2,0 ng/ml nebo více oproti nadiru. Jako PSA relaps byly klasifikovány následující situace, i když ASTRO Phoenix kritérium nebylo naplněno – zahájení hormonální léčby, lokální recidiva, distanční metastázy. Klinický relaps byl

definován jako přítomnost lokální recidivy a/nebo distančních metastáz. Pravděpodobnost PSA relapsu, klinického relapsu a smrti v průběhu času byla odhadována metodou Kaplana a Meiera. Rozdíly mezi podskupinami byly zkoumány pomocí log-rank testu. Pro multivariační analýzu prognostických faktorů byla použita Coxova regrese.

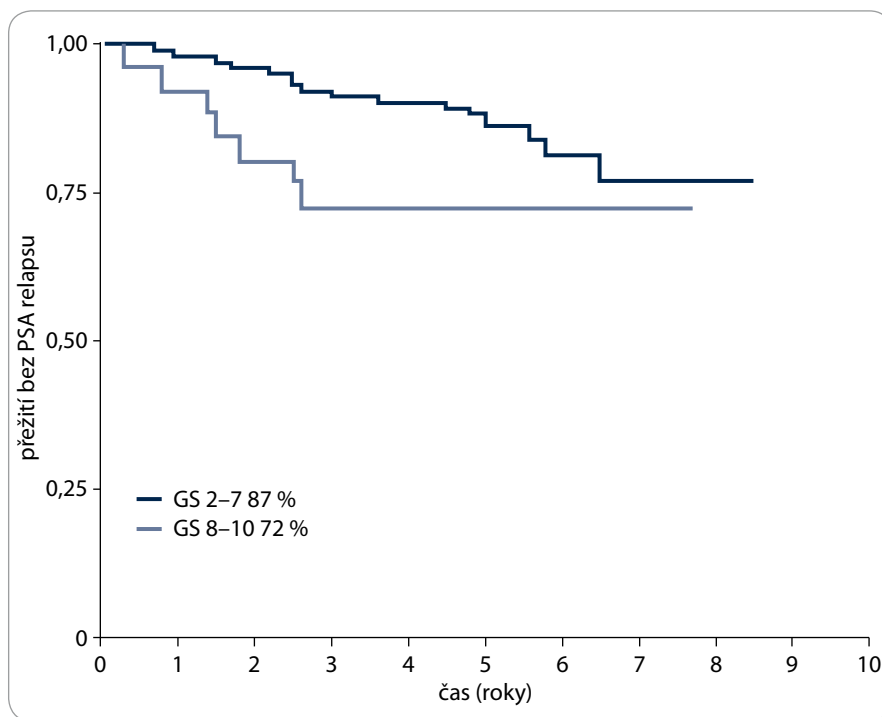
Výsledky

Medián sledování souboru pacientů byl 4,3 roku (rozmezí 0,6–8,9 roku). PSA relaps byl zaznamenán u 32 pacientů – relaps dle ASTRO Phoenix kritérií 24 případy, relaps z důvodu nasazení hormonální léčby osm případů. Klinický relaps jsme diagnostikovali u devíti pacientů – lokální recidiva čtyři případy, distanční metastázy tři případy, lokální recidiva a distanční metastázy dva případy. Zemřeli 23 pacienti, přičemž karcinom prostaty byl příčinou smrti u pěti z nich.

Odhadované 5leté celkové přežití v souboru 233 pacientů bylo 89 %. Odhadované 5leté přežití bez PSA relapsu v celém souboru pacientů bylo 85 % a rozdíly mezi jednotlivými stupni rizika nebyly významné (graf 1). Rozdíly v 5letém přežití bez PSA relapsu v pod-



Graf 1. Přežití bez PSA relapsu.



Graf 2. Přežití bez PSA relapsu dle GS.

skupinách pacientů byly následující: T1-2 88 % vs T3 84 % ($p = 0,20$); GS 2-7 87 % vs GS 8-10 72 % ($p = 0,02$) (graf 2); PSA ≤ 20 87 % vs PSA > 20 75 % ($p = 0,02$). Multivariační analýza ukázala, že 5leté přežití bez PSA relapsu významně ovlivňují GS a věk v době stanovení diagnózy (tab. 2). GS 8-10 a nižší věk znamenají vyšší riziko PSA relapsu. Pětileté přežití bez PSA relapsu u pacientů se středním/vysokým rizikem bylo 86 % při dávce 78 Gy, resp. 84 % při dávce 82 Gy ($p = 0,87$). Omezíme-li porovnání IMRT 78 a IMRT SIB 82 na skupinu se středním rizikem, 5 let bez PSA relapsu bylo 88 % pacientů, resp. 94 % pacientů ($p = 0,68$).

Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu v celém souboru pacientů bylo 96 % a rozdíly mezi jednotlivými

stupni rizika nebyly významné (graf 3). Rozdíly v 5letém přežití bez klinického relapsu v podskupinách pacientů byly následující: T1-2 98 % vs T3 95 % ($p = 0,11$); GS 2-7 97 % vs GS 8-10 88 % ($p = 0,03$); PSA ≤ 20 98 % vs PSA > 20 85 % ($p < 0,01$) (graf 4). Pětileté přežití bez klinického relapsu u pacientů se středním/vysokým rizikem bylo 96 % jak při dávce 78 Gy, tak při dávce 82 Gy ($p = 0,89$).

Diskuze

Klinický přínos eskalace dávky záření u karcinomu prostaty na úroveň ≥ 75 Gy prokázaly randomizované i retrospektivní studie [2,3,7]. Vyšší dávka je spojená s vyšší biochemickou kontrolou, vyšší lokální kontrolou a nižším rizikem rozvoje distančních metastáz. Tha-

mes et al analyzovali vliv celkového času a dávky radioterapie u 4 338 pacientů s karcinomem prostaty [11]. Pokud byla aplikována dávka přesahující 70 Gy, došlo k relativnímu snížení biochemických relapsů o 15 % při navýšení dávky o 6 Gy. Význam eskalace dávky pro lokální kontrolu dokládají výsledky biopsií prostaty 2,5 roku po radioterapii [12]. Ve skupinách pacientů s dávkou $< 70,2$ Gy, 70,2 Gy, 75,6 Gy a 81 Gy byl výsledek po léčebné biopsie pozitivní v 65 %, 38 %, 27 %, resp. 25 % případů.

Porovnání výsledků radioterapie karcinomu prostaty může být i při srovnatelné dávce záření problematické z důvodu různého zastoupení hormonální léčby, rozdílné definice PSA relapsu či klinického relapsu a různě dlouhé doby sledování. M. D. Anderson randomizovaná studie porovnávala u 301 pacienta dávku 70 Gy a 78 Gy [3]. Pacienti se středním rizikem v rameni 78 Gy měli 5leté přežití bez PSA relapsu přibližně 92 % (odhad z grafu, protože prezentovaná data jsou 8letá). Náš výsledek pro stejnou skupinu pacientů – 89 % – je srovnatelný. Pacienty s vysokým rizikem nelze porovnávat, neboť v referenční randomizované studii nebyla použita hormonální léčba, kdežto naši HR pacienti hormonální léčbu dostávali. V holandské studii bylo 669 pacientů randomizováno mezi dávku 68 Gy a 78 Gy [2]. V rameni 78 Gy bylo 5leté přežití bez PSA relapsu přibližně 69 % (odhad z grafu, protože prezentovaná data jsou 7letá). U našich pacientů jsme dosáhli odhadovaného výsledku 85 % v pěti letech. Nicméně, srovnání je zavádějící přinejmenším ze dvou důvodů – zastoupení pacientů s GS 7-10 bylo v 78 Gy randomizovaném rameni 49 % oproti 30 % v našem souboru, necelá polovina HR pacientů v 78 Gy randomizovaném rameni dostávala hormonální léčbu ve srovnání se 100 % v našem souboru. Porovnání IR pacientů není možné, protože výsledky pro jednotlivé stupně rizika holandská studie neudává. Zelefsky et al referovali o souboru 2 047 pacientů léčených 3D-CRT a IMRT s postupnou eskalací dávky v rozmezí 66 Gy–86,4 Gy [7]. Hodnotu PSA před léčbou < 10 ng/ml mělo 56 % pacientů, dávku $\geq 75,6$ Gy obdrželo 83 % pacientů, neoadjuvantní hor-

Tab. 2. Multivariační analýza prognostických faktorů – přežití bez PSA relapsu.

		RR	CI 95%	p
věk	kontinuální veličina	0,94	0,89–0,99	0,03
stadium TNM	T3 vs T1-2	1,34	0,61–2,90	0,46
gleason skóre	8-10 vs 2-7	2,76	1,14–6,68	0,02
PSA (ng/ml)	> 20 vs ≤ 20	2,00	0,87–4,62	0,10

RR – relativní riziko, CI – interval spolehlivosti

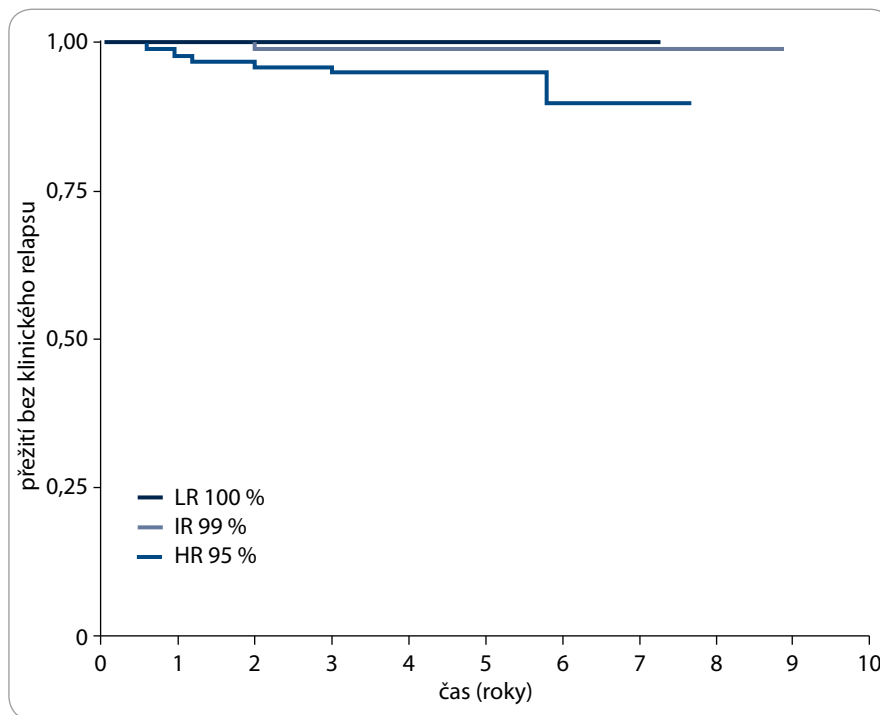
monální léčba byla podávána u 52 % pacientů. Pětileté přežití bez PSA relapsu ve skupině pacientů s dávkou 81 Gy bylo 85 %, což je hodnota identická s výsledkem v souboru našich pacientů.

Vyšší Gleason skóre jako negativní prediktor PSA relapsu i klinického relapsu jsme identifikovali ve shodě s jinými autory [3,13]. Druhým významným negativním prediktorem PSA relapsu byl nízký věk v době diagnózy, což nasvědčuje agresivnějšímu průběhu choroby u mladších pacientů. Naše zjištění koresponduje s údaji Kuban et al, kteří při dávce 78 Gy zaznamenali vyšší mortalitu na karcinom prostaty u mužů mladších 70 let v porovnání s muži staršími (10leté riziko 7 % vs 0 %) [14].

Odhadované 5leté přežití bez klinického relapsu se u našich pacientů pohybovalo od 95 % do 100 % podle stupně rizika. Distanční metastázy se objevily u pěti z devíti pacientů s klinickým relapsem, neboli incidence distančních metastáz v celém souboru pacientů byla 5/233 (2,1 %). Ve zmíněné M. D. Anderson randomizované studii byla incidence distančních metastáz v rameni 78 Gy 1,3 %. Spolehlivé hodnocení a porovnávání rizika klinického relapsu/distančních metastáz je limitováno relativně krátkou dobou sledování našich pacientů.

Neprokázali jsme rozdíly v 5letém přežití bez PSA relapsu mezi skupinami pacientů IMRT 78 a IMRT SIB 82. Vezme-li v úvahu počet pacientů v rameni IMRT SIB 82 ($n = 73$) a rozdíl v dávce mezi oběma skupinami 4 Gy, jiný výsledek ani nelze při době sledování 4,3 roku očekávat. Zelefsky et al prokázali přínos eskalace dávky ze 75,6 Gy na ≥ 81 Gy u HR pacientů, nikoliv u IR pacientů [7]. Relevantní výsledky studií s IMRT SIB na intraprostatickou lézi nejsou zatím k dispozici.

Velmi perspektivní je spojení IMRT a radioterapie řízené obrazem (IGRT). IGRT-IMRT je synonymem pro vysoce přesnou radioterapii, která zaručuje správné pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou záření. Na našem pracovišti máme víceleté zkušenosti s adaptivní metodou IGRT [15]. Nicméně v současné době dáváme přednost IGRT s kilovoltážním CT kónickým

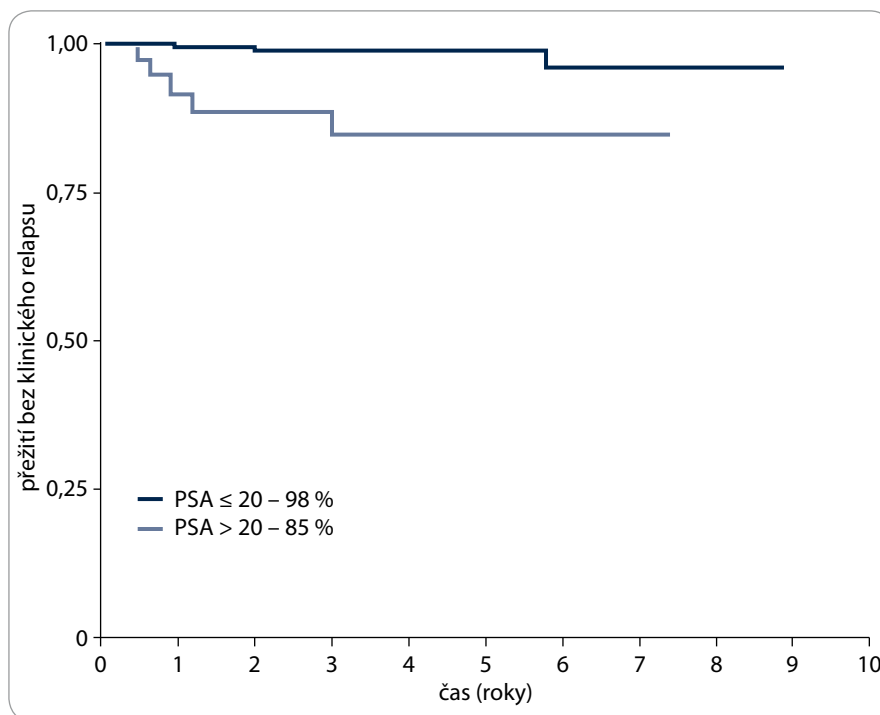


Graf 3. Přežití bez klinického relapsu.

svazkem (CBCT) při každé frakci radio-terapie s bezprostřední korekcí pozice pacienta. Časné výsledky IGRT u karcinomu prostaty jsou povzbudivé jak v redukci GU toxicity, tak v onkologickém výsledku [16].

Závěr

Pětileté onkologické výsledky IMRT u našich pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty jsou velmi dobré. IGRT a SIB na intraprostatickou lézi představují solidní potenciál pro další rozvoj IMRT.



Graf 4. Přežití bez klinického relapsu dle PSA.

Literatura

1. 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): 475–487.
2. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988.
3. Kuban DA, Tucker SL, Dong L et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70(1): 67–74.
4. Staffurth J, Radiotherapy Development Board. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol* 2010; 22(8): 643–657.
5. Elliott SP, Adejoro OO, Konety BR et al. Intensity modulated radiation therapy replaces 3-dimensional conformal radiotherapy as prostate cancer treatment. *J Urol* 2012; 187(4): 1253–1258.
6. 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.
7. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71(4): 1028–1033.
8. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(3): 799–807.
9. Dolezel M, Odrázka K, Vaculikova M et al. 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.
10. Odrázka K, Zouhar M, Petera J et al. Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med* 2005; 21(4): 129–135.
11. Thames HD, Kuban D, Levy LB et al. The role of overall treatment time in the outcome of radiotherapy of prostate cancer: an analysis of biochemical failure in 4839 men treated between 1987 and 1995. *Radiother Oncol* 2010; 96(1): 6–12.
12. Zelefsky MJ, Reuter VE, Fuks Z et al. Influence of local tumor control on distant metastases and cancer related mortality after external beam radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2008; 179(4): 1368–1373.
13. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF et al. Dose escalation for prostate cancer radiotherapy: predictors of long-term biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Eur Urol* 2011; 60(6): 1133–1139.
14. Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(5): 1310–1317.
15. Vaňásek J, Odrázka K, Doležel M et al. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 361–366.
16. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84(1): 125–129.