

# Dlouhodobé klinické výsledky IGRT karcinomu prostaty

## Long-Term Clinical Results of IGRT in Prostate Cancer Treatment

Doležel M.<sup>1-3</sup>, Odrážka K.<sup>3-5</sup>, Vaňásek J.<sup>4</sup>, Štuk J.<sup>4</sup>, Hlávka A.<sup>4</sup>, Vítková M.<sup>4</sup>, Ulrych V.<sup>4</sup>, Kohlová T.<sup>3,6</sup>, Vlachová Z.<sup>1,2</sup>, Hafuda A.<sup>7</sup>, Hartmann I.<sup>2,8</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika FN Olomouc

<sup>2</sup> LF UP Olomouc

<sup>3</sup> 1. LF UK v Praze

<sup>4</sup> Komplexní onkologické centrum, Multiscan s.r.o, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

<sup>5</sup> 3. LF UK v Praze

<sup>6</sup> Onkologická klinika VFN Praha

<sup>7</sup> Urologické oddělení, Pardubická nemocnice, Nemocnice Pardubického kraje, a.s.

<sup>8</sup> Urologická klinika FN Olomouc

### Souhrn

**Východiska:** Kombinace radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (intensity modulated radiation therapy – IMRT) a obrazem řízené radioterapie (image guided radiotherapy – IGRT) hraje díky šetření zdravých tkání v léčbě karcinomu prostaty významnou roli. Prezentujeme zde klinické výsledky a nežádoucí účinky u 260 mužů léčených eskalovanou dávkou záření pomocí techniky IGRT. **Materiál a metody:** Od září 2008 do února 2012 podstoupilo 260 pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty radikální radioterapii. Dvě stě nemocných bylo léčeno technikou IGRT na oblast prostaty a báze semenných váčků dávkou 78 Gy ve 39 frakcích adaptivním protokolem kombinujícím trojrozměrné zobrazení konickým svazkem (cone-beam computed tomography – CBCT) s kilovoltážními snímky a individuálním bezpečnostním lemem. Šedesát mužů podstoupilo léčbu identickou dávkou technikou RapidArc s izocentrickým lemem 6 mm při denní online verifikaci nastavení pacienta pomocí CBCT. Pozdní toxicita byla hodnocena prospektivně dle RTOG/FC-LENT škály. **Výsledky:** U 18 pacientů (6,9 %) se projevila akutní gastrointestinální toxicita 2. stupně. Toxicita 3. ani 4. stupně nebyla zaznamenána. Akutní genitourinární toxicita 2., resp. 3. stupně se projevila u 39 (15 %), resp. 6 nemocných (2,3 %). Genitourinární toxicita 4. stupně byla přítomna u 5 mužů (1,9 %), u všech pro nezbytnost přechodného zavedení permanentního močového katetru. Při mediánu sledování 84,2 měsíce byla kumulativní incidence chronické gastrointestinální a genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně v 7 letech 4,4, resp. 7,1 %. Přežití bez relapsu prostatického specifického antigenu v 7 letech u pacientů s nízkým rizikem bylo 97,1 %, se středním rizikem 83,6 % a u nemocných s vysokým rizikem 75 %. **Závěr:** Kombinace IMRT a IGRT umožňuje dosahovat velice nízké toxicity léčby.

### Klíčová slova

obrazem řízená radioterapie – karcinom prostaty – toxicita

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 recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Martin Doležel, Ph.D.

Onkologická klinika

FN Olomouc

I. P. Pavlova 6

775 20 Olomouc

e-mail: dolezelm@email.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 9. 2019

Přijato/Accepted: 25. 10. 2019

doi: 10.14735/amko202049

## Summary

**Background:** The combination of intensity modulated radiation therapy (IMRT) and image guided radiotherapy (IGRT) plays a significant role in sparing normal tissue during prostate cancer treatment. We report the clinical outcomes of 260 patients treated with high-dose IGRT as well as the toxicity of high-dose IGRT in these patients. **Materials and methods:** From September 2008 to February 2012, 260 men with clinically localized prostate cancer underwent radical radiotherapy. Two hundred patients were treated with IMRT (78 Gy in 39 fractions) to the prostate and base of seminal vesicles using an adaptive protocol combining cone-beam computed tomography (CBCT) and kilovoltage image matching with individualized safety margin calculation. Sixty patients underwent treatment with the same prescribed dose using RapidArc with a reduced safety margin of 6 mm and daily online matching using CBCT. Late toxicity was scored prospectively according to the RTOG/FC-LENT scale. **Results:** Eighteen patients (6.9%) experienced acute grade 2 gastrointestinal toxicity. There was no acute grade 3 or 4 gastrointestinal toxicity. Thirty-nine patients (15%) experienced acute grade 2 genitourinary toxicity and 6 patients (2.3%) had grade 3 genitourinary toxicity. Genitourinary toxicity grade 4 was observed in 5 (1.9%) patients, due to installation of a urinary catheter. At a median follow up of 84.2 months, the estimated 7-year cumulative incidences of grade  $\geq 2$  gastrointestinal and genitourinary toxicity were 4.4 and 7.1% respectively. The estimated 7-year prostate specific antigen relapse free survival was 97.1% for low-risk disease, 83.6% for intermediate-risk disease and 75% for high-risk patients. **Conclusion:** The use of IMRT in combination with IGRT results in a low rate of late toxicity.

## Key words

image guided radiotherapy – prostate cancer – toxicity

## Úvod

Karcinom prostaty je ve vyspělých zemích nejčastěji se vyskytující nádorovým onemocněním u mužů. Retrospektivní klinická data i prospektivní randomizované studie prokázaly závislost karcinomu prostaty na dávce radiotherapie [1–7]. Ve všech randomizovaných studiích byl jednoznačně prokázán vliv dávky na biochemickou kontrolu. V aktuálně publikované studii M. D. Anderson s dobou sledování 14,3 roku se benefit v biochemické i klinické kontrole transformoval rovněž do sníženého úmrtí na karcinom prostaty [8].

Eskalace dávky s sebou mimo lepší výsledky bohužel přináší i vyšší morbiditu, zejména pozdní gastrointestinální postradiační toxicitu. Použití radiotherapie s modulovanou intenzitou (intensity modulated radiation therapy – IMRT) je jednou z možností, jak nežádoucí účinky redukovat [9–14]. IMRT umožňuje lepší rozložení dávky v prostoru s minimalizováním ozářeného objemu okolních zdravých tkání díky lepšímu tvarování svazku záření, významnějšímu poklesu dávky na okrajích cílového objemu a modulaci průtoku záření například zevní radiotherapie je implementace obrazem řízené radiotherapie (image guided radiotherapy – IGRT). Tato technologie umožňuje redukovat bezpečnostní lemy nezbytné pro správnou aplikaci předepsané dávky do cílového objemu, a tím dále snižovat dávku na rizikové orgány v okolí.

## Pacienti a metody

Od září 2008 do února 2012 bylo v Komplexním onkologickém centru Pardubického kraje léčeno pomocí obrazem řízené IMRT svazku 260 pacientů s verifikovaným karcinomem prostaty. Všichni pacienti podepsali před léčbou informovaný souhlas. Vyšetření před zahájením léčby obligátně zahrnovalo fyzikální vyšetření vč. palpce prostaty, odběr prostatického specifického antigenu, histologické vyšetření vč. Gleason skóre, výpočetní tomografii (computed tomography – CT) malé pánve, techneciový scan skeletu (99-mTc) a transrektální ultrazvukové vyšetření. Na základě těchto vyšetření byli dle National Comprehensive Cancer Network guidelines pacienti rozděleni podle míry rizika relapsu do tří skupin – nízké, střední a vysoké riziko. Hormonální léčba byla prováděna u všech pacientů s vysokým rizikem a zvažována u pacientů se středním rizikem. Pacienti ve vysokém riziku byli léčeni formou neoadjuvantní hormonální blokady (LHRH analog + antiandrogen 4–6 měsíců před a v průběhu ozáření), pacienti s vysokým Gleason skóre (8–10) byli léčeni následně i dlouhodobou ablací androgenů. Muži s karcinomem prostaty se středním rizikem relapsu byli v případě indikace hormonální léčby léčeni pouze neoadjuvantní a konkomitantní formou.

Pacienti byli léčeni v supinační poloze, horní končetiny zkřížené na prsou. Dolní končetiny byly imobilizovány pomocí vakuumové podložky (Vac-Lock, MED-TEC).

Před zahájením léčby byli pacienti poučeni o potřebě komfortně naplněného močového měchýře před provedením plánovacího CT i před jednotlivými frakcemi ozáření. Pro kalkulaci léčebného plánu byl použit inverzní plánovací systém (Eclipse 7.3, Varian). Plánovací CT řezy byly prováděny u všech pacientů po 3 mm.

Použity byly dvě techniky. U prvních 200 pacientů IMRT dávkou 78 Gy v 39 frakcích (IMRT 78), u 60 nemocných technika RapidArc pomocí 2–3 kyvů (Arc 78) identickou dávkou. U techniky IMRT 78 byl použit adaptivní protokol, který byl prezentován dříve [15]. Ve stručnosti při konturaci zahrnoval klinický cílový objem (clinical target volume – CTV) – prostatu a bázi semenných váčků / celé semenné váčky při jejich postižení. Mezi CTV a plánovacím cílovým objemem (planning target volume – PTV) byl v první fázi terapie 8 mm, 6 mm a 6 mm v anteroposteriorní, kraniokaudální a laterolaterální ose. Rektum bylo konturováno v úrovni PTV + 10 mm kraniálně i kaudálně, močový měchýř byl konturován celý. Používali jsme techniku pěti koplanárních polí (45°, 105°, 180°, 255°, 315°). Při kalkulaci a optimalizaci ozařovacího plánu jsme respektovali řadu dávkově-objemových parametrů pro PTV a rizikové orgány. Mezi parametry s nejvyšší prioritou patřily následující limity: PTV – min. 95–98 % objemu obdrží min. 95 % předepsané dávky; rektum – max. 3–5 % objemu obdrží dávku 75 Gy, 15–20 % objemu dávku 70 Gy, 50 % objemu dávku

Tab. 1A. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní genitourinární toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	nykturie (2× častější než před zahájením radioterapie), dysurie nevyžadující medikaci, dribbling, hematurie méně než 1× týdně
2	nykturie více než 2× častější (než před zahájením radioterapie), hematurie alespoň 2× týdně či vyžadující 1–2 koagulace, užití inkontinentních vložek, analgetika pro bolest
3	nykturie více než 1× za hod, hematurie vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, striktura uretry vyžadující dilataci, trvalé používání inkontinentních vložek, užití opiátů pro bolest
4	závažná hemoragická cystitida, nekróza či ulcerace močového měchýře, striktura měchýře vyžadující diverzi či cystektomii

Tab. 1B. RTOG/FC-LENT skórovací systém pro pozdní gastrointestinální toxicitu.

Stupeň	Symptomy
1	průjem, zvýšená četnost stolice, tenesmy nevyžadující medikaci, rektální krvácení méně než 1× týdně
2	průjem vyžadující medikaci, rektální krvácení min. 2× týdně, rektální krvácení vyžadující 1–2 koagulace, intermitentní užití inkontinentních vložek, bolesti vyžadující analgetika
3	průjem vyžadující medikaci více než 2× denně, rektální krvácení vyžadující transfuzi či více než 2 koagulace, trvalé používání inkontinentních vložek, pravidelné užívání opiátů pro bolesti
4	dysfunkce vyžadující chirurgickou intervenci (nekróza, perforace, obstrukce)

Tab. 2. Charakteristika pacientů.

<b>Počet pacientů</b>	260
<b>Věk</b>	69,6 roku (53–83)
<b>Riziková skupina</b>	
nízké riziko	37 (14,2 %)
střední riziko	75 (28,8 %)
vysoké riziko	148 (57 %)
<b>PSA</b>	9,8 ng/ml (0,6–102)
<b>Hormonální léčba</b>	
neoadjuvantní	114 (43,8 %)
adjuvantní	65 (25 %)
žádná	81 (31,2 %)
<b>Dávka</b>	78 Gy
<b>IGRT</b>	
adaptivní protokol	200
online korekce	60
<b>Předchozí operace</b>	
TURP	34 (12,6 %)
TVPE	7 (2,6 %)
<b>Sledování</b>	84,2 měsíce (6–121,2)

PSA – prostatický specifický antigen, IGRT – radioterapie s modulovanou intenzitou svazku, TURP – transuretrální resekce prostaty, TVPE – transvesikální prostatektomie

50 Gy; močový měchýř – dávku 75 Gy obdrží max. 5–10 cm<sup>3</sup>, 70 Gy méně než 20 cm<sup>3</sup>, a 50 Gy max. 25–35 cm<sup>3</sup>. Po 2 týdnech léčby s on-line nastavením pomocí trojrozměrného zobrazení konickým svazkem (cone-beam computed tomography – CBCT) a monitorováním polohy prostaty vůči skeletu jsme vyhodnotili prvních 10 frakcí, stanovili průměrnou pozici izocentra vůči skeletu pánve (systematická chyba  $\Sigma$ ) a distribuci měření kolem průměrné pozice (náhodná chyba  $\sigma$ ). Úpravu ozařovacího plánu pro druhou fázi radioterapie jsme provedli jednak posunem izocentra do jeho průměrné pozice, jednak volbou lemu CTV-PTV podle velikosti náhodné chyby [16–18]. Verifikace nastavení byla ve druhé fázi léčby prováděna denně kV-kV metodou registrace skeletu pánve, 1× týdně bylo zhotoveno kontrolní CBCT.

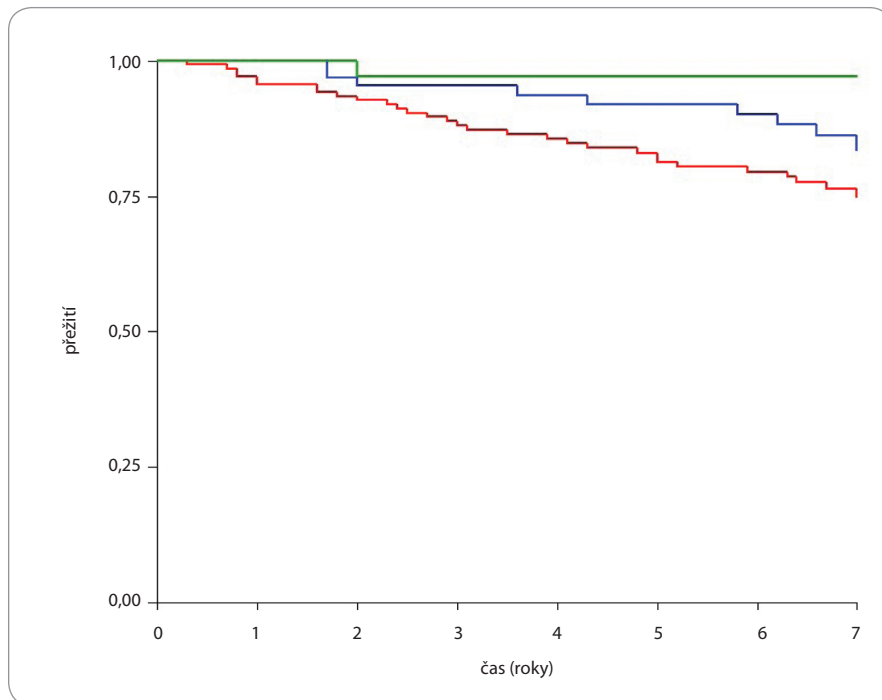
U zbývajících 60 pacientů léčených technikou RapidArc byl lem mezi CTV a PTV konstantně izocentrický 6 mm. Konturace rizikových orgánů a cílových objemů, předepsaná dávka i parametry dávkové objemového histogramu byly použity identické jako u techniky IMRT 78. Korekce polohy pacienta, resp. pozice prostaty, byla u pacientů léčených touto technikou prováděna pomocí CBCT online po celou dobu radioterapie.

Pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni min. 1× týdně a vždy rovněž současně s poslední ozařovací frakcí. První kontrola po ozáření byla za měsíc po ukončení léčby, druhá za 3 měsíce po dokončení radioterapie a další vždy v odstupu 3 měsíců po dobu prvních 2 let. Následující 3 roky se interval prodloužil na 6 měsíců a po 5 le-

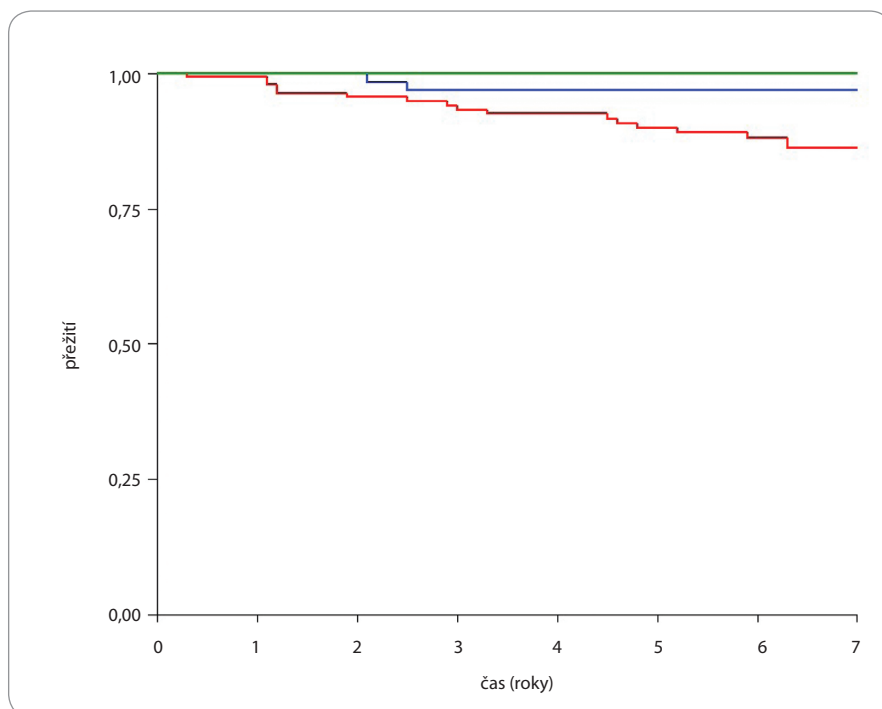
tech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1× ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření a odběru prostatického specifického antigenu. Při každé kontrole byla důsledně vyšetřována tolerance léčby se zaměřením na symptomy pozdní gastrointestinální a genitourinární toxicity. Pro její hodnocení byla použita Fox Chase (FC) modification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and Late Effects Normal Tissue Task Force (LENT) toxicity criteria (tab. 1A, B). Pro odhad toxicity a onkologických výsledků v čase byla použita Kaplanova-Meierova metoda.

### Výsledky

Detailní analýza struktury pacientů týkající se věku, rizikové skupiny, urologické intervence v anamnéze, použité



**Graf 1. Přežití bez relapsu prostatického specifického antigenu.**  
nízké riziko – zelená, střední riziko – modrá, vysoké riziko – červená



**Graf 2. Přežití bez distančních metastáz.**  
nízké riziko – zelená, střední riziko – modrá, vysoké riziko – červená

techniky a délky sledování je popsána v tab. 2.

Akutní gastrointestinální toxicita 1. a 2. stupně byla zaznamenána u 9,6 a 6,9 %

mužů, přičemž zcela bez symptomů bylo 83,5 % pacientů. Symptomy akutní toxicity obvykle v průběhu času spontánně odezněly. Jejich přítomnost po

dobu více než 4 týdnů byla přítomna pouze u méně než poloviny nemocných (41,9 %).

Akutní genitourinární toxicita 1., 2., 3. a 4. stupně byla přítomna u 22,3, 15, 2,3 a 1,9 % mužů. Zcela bez příznaků léčby bylo 58,5 % nemocných. Všechny případy toxicity 4. stupně byly způsobeny nutností zavedení permanentního močového katetru. Ve všech případech se jednalo o toxicitu přechodnou – po ukončení radioterapie byl katetr odstraněn bez nutnosti opětovného zacévkování. Symptomy akutní genitourinární toxicity odezněly po 4 týdnech u poloviny mužů a po 12 týdnech u 82,4 % pacientů.

Riziko pozdní gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně v 7 letech bylo zaznamenáno u 4,4 % nemocných, riziko pozdní gastrointestinální toxicity 3. stupně v 7 letech bylo 0,4 %. Pozdní gastrointestinální toxicita 3. stupně byla zjištěna u jediného nemocného a byla způsobena krvácením sliznice rektu vyžadujícím vícečetné koagulace. Medián doby výskytu gastrointestinální toxicity 2.–3. stupně byl 19 měsíců. Symptomy nebyly trvalé, pouze u jediného pacienta po prodělané argonové plazma-koagulaci bylo přítomno krvácení alespoň 1× týdně i při poslední vizitě.

Riziko pozdní genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně v 7 letech bylo zaznamenáno u 7,1 % mužů, riziko pozdní genitourinární toxicity 3. stupně v 7 letech bylo 2,4 %. Medián doby výskytu chronické genitourinární toxicity 2.–3. stupně byl 48,8 měsíce. Genitourinární toxicita 3. stupně byla v 75 % případů způsobena strikturou uretry vyžadující dilataci a v 25 % inkontinencí s nutností trvalého používání vložek. Medián doby výskytu striktury uretry byl 27 měsíců, medián doby výskytu inkontinence byl 60 měsíců. Výskyt symptomů toxicity 3. stupně nebyl trvalý, pouze u 50 % pacientů byly přítomny symptomy genitourinární toxicity i u poslední vizity (graf 1, 2).

Při mediánu sledování 84,2 měsíce bylo přežití v 7 letech bez biochemického relapsu pro muže s nízkým, středním a vysokým rizikem 97,1, 83,6 a 75 %. Pravděpodobnost přežití bez metastáz pro jednotlivé skupiny v 7 letech byla 100, 96,8 a 86,2 % (graf 3, 4).

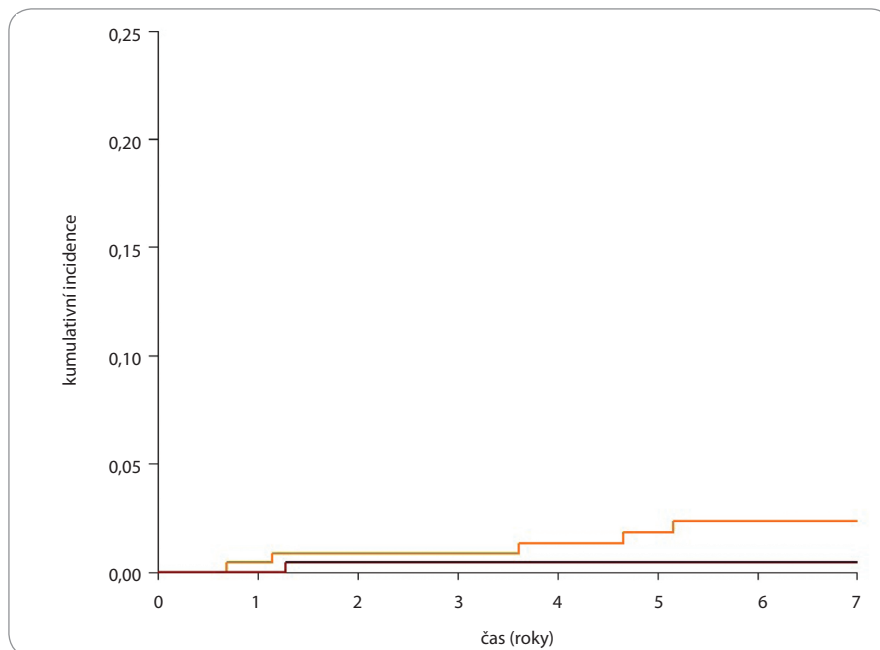
**Diskuze**

Prospektivní randomizované studie zabývající se eskalací dávky potvrdily nejen lepší onkologické výsledky, ale bohužel rovněž i vyšší toxicitu léčby. Jednou z možností redukce nežádoucích účinků radioterapie je i implementace obrazem řízené radioterapie, která svou účinnost prokázala v retrospektivních i prospektivních randomizovaných studiích [19–21].

Objektivní hodnocení chronické toxicity obzvláště vzhledem k ovlivnění kvality života z pohledu pacienta je ovšem obtížné. Mezi běžně používanými škálami pro hodnocení toxicity existují výrazné rozdíly [22,23]. Dle názoru pacientů i dle literatury dochází k dominantnímu ovlivnění kvality života zejména při postradiačním krvácení vyžadujícím opakovanou koagulaci. Někteří pacienti dokonce upřednostňují méně agresivní a toxické formy léčby přes poučení o možném inferiorním onkologickém výsledku [23–25]. Pro hodnocení našich pacientů proto dlouhodobě používáme kritéria toxicity RTOG/FC-LENT. Tato škála umožňuje velice detailně hodnotit a kvantifikovat stupeň postradiační proktitidy (obzvláště enteroragie), hematurie a inkontinence. Pokud bychom použili místo kritérií RTOG/FC-LENT aktuální CTCAE 5.0, byla by pro zajímavost míra chronické genitourinární toxicity 2. a vyššího stupně nikoli 7,1 %, nýbrž 6,6 %. A v případě aplikace kritérií RTOG dokonce pouze 3,2 %.

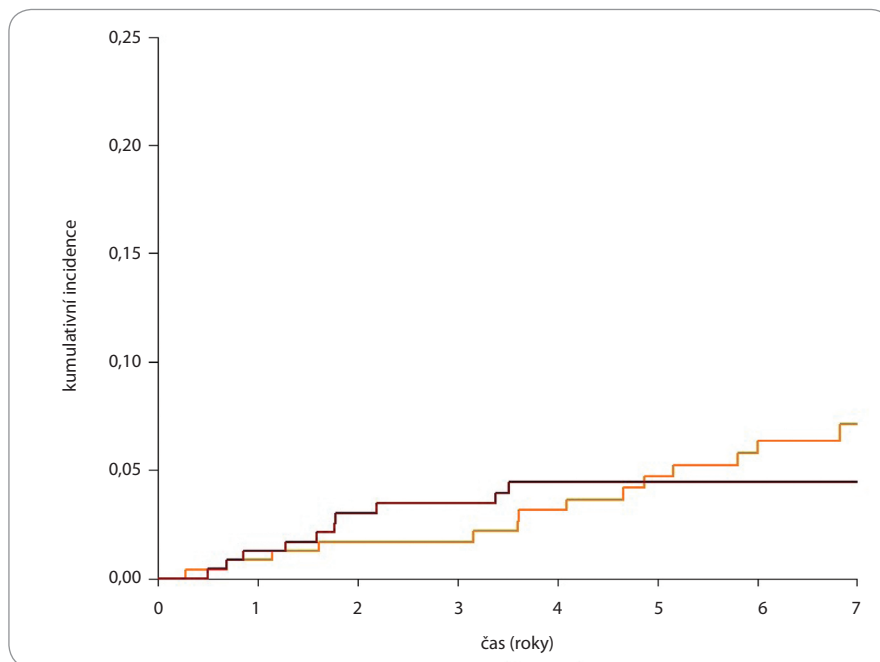
Přes zvolenou hodnotící škálu, pečlivé sledování a prospektivní charakter studie bylo u pacientů dosaženo pomocí IGRT velice nízké gastrointestinální i genitourinární toxicity. Při srovnání s pacienty léčenými v minulosti na našem pracovišti pomocí IMRT s lemem 10mm byl v případě chronické gastrointestinální toxicity 2. a vyššího stupně zaznamenán dokonce pokles až na pětinovou hodnotu (22,4 vs. 4,4 %) [26,27]. Pozorovaná míra nežádoucích účinků léčby je rovněž srovnatelná s publikovanými výsledky normofrakcionované fotonové i protonové radioterapie v zahraničí [28,29].

Významným faktorem ovlivňujícím míru chronické toxicity je také čas. Naprostá většina symptomů pozdní post-



**Graf 3. Kumulativní incidence chronické genitourinární (GU) a chronické gastrointestinální (GI) toxicity 3. a vyššího stupně.**

GU – oranžová, GI – hnědá



**Graf 4. Kumulativní incidence chronické genitourinární (GU) a chronické gastrointestinální (GI) toxicity 2. a vyššího stupně.**

GU – oranžová, GI – hnědá

radiační gastrointestinální toxicity je pozorována v prvních 3 letech po ukončení radioterapie. Data z Fox Chase Cancer Center potvrzují naše pozorování, že medián doby do výskytu rektální toxicity je 18 měsíců [30,31]. Jistě je tedy možno

tvrdit, že doba sledování při mediánu sledování přes 7 let je dostatečná k vytvoření závěru, že sledovaná chronická gastrointestinální toxicita je validní a objektivní. S postupem času již nelze předpokládat signifikantní změny hodnot

gastrointestinální toxicity. V případě hodnot pozdní genitourinární toxicity je možno očekávat postupný pozvolný růst hodnot. Tento postupný nárůst je potvrzen mnoha studii s dlouhou dobou sledování [32,33].

## Závěr

Použití obrazem řízené radioterapie umožňuje díky redukci bezpečnostního lemu dosáhnout nižší toxicity bez nežádoucího vlivu na onkologické výsledky.

## Literatura

- Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B et al. Dose response in prostate cancer with 8–12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54(2): 427–435.
- Levegrün S, Jackson A, Zelefsky MJ et al. Risk group dependence of dose-response for biopsy outcome after three-dimensional conformal radiation therapy of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2002; 63(1): 11–26. doi: 10.1016/s0167-8140(02)00062-2.
- Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(3): 491–500. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00091-1.
- Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD et al. Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4): 980–988. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.02.073.
- Deamaley DP, Jovic G, Syndikus I et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(4): 464–473. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70040-3.
- 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.054.
- Zietman AL, Bae K, Slater JD et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010; 28(7): 1106–1111. doi: 10.1200/JCO.2009.25.8475.
- Pasalic D, Kuban DA, Allen PK et al. Dose escalation for prostate adenocarcinoma: a long-term update on the outcomes of a phase 3, single institution randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019; 104(4): 790–797. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.02.045.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55(3): 241–249. doi: 10.1016/s0167-8140(99)00100-0.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 53(5): 1111–1116. doi: 10.1016/s0360-3016(02)02857-2.
- Dolezel M, Odrážka 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. doi: 10.1016/S1120-1797(05)80001-8.
- Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 48–57. doi: 10.1016/j.semradonc.2007.09.007.
- Dolezel M, Odrážka 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. doi: 10.1007/s00066-010-2065-x.
- Dolezel M, Odrážka K, Zouhar M et al. 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. doi: 10.1007/s00066-014-0806-y.
- Vaňásek J, Odrážka K, Doležel M et al. Adaptivní IG-IMRT karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2011; 24(5): 361–366. doi: 10.14735/amko2011361.
- van Herk M, Remeijer P, Rasch C et al. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 1121–1135. doi: 10.1016/s0360-3016(00)00518-6.
- Vanasek J, Odrážka K, Dolezel M et al. Searching for an appropriate image-guided radiotherapy method in prostate cancer-implications for safety margin. *Tumori* 2014; 100(5): 518–523. doi: 10.1700/1660.18168.
- Dolezel M, Slezak P, Odrážka K et al. Interfraction variation in prostate cancer – analysis of 11726 cone-beam CT. *J BUON* 2015; 20(4): 1081–1087.
- Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR et al. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol* 2008; 18(1): 58–66. doi: 10.1016/j.semradonc.2007.09.008.
- 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. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.11.047.
- de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P et al. Daily versus weekly prostate cancer image guided radiation therapy: phase 3 multicenter. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102(5): 1420–1429. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.07.2006.
- Šefrová J, Paluska P, Odrážka K et al. Chronic gastrointestinal toxicity after external-beam radiation therapy for prostate cancer. *Klin Onkol* 2009; 22(5): 233–241.
- Hanlon AL, Schultheiss TE, Hunt MA et al. Chronic rectal bleeding after high-dose conformal treatment of prostate cancer warrants modification of existing morbidity scales. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38(1): 59–63. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00234-4.
- Stalmeier PF, van Tol-Geerdink JJ, van Lin EN et al. Doctors' and patients' preferences for participation and treatment in curative prostate cancer radiotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3096–3100. doi: 10.1200/JCO.2006.07.4955.
- van Tol-Geerdink JJ, Stalmeier PF, van Lin EN et al. Do patients with localized prostate cancer treatment really want more aggressive treatment? *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4581–4586. doi: 10.1200/JCO.2006.05.9592.
- Dolezel M, Odrážka K, Vanasek J et al. Five-year results of IMRT for prostate cancer – toxicity. *Klin Onkol* 2013; 26(6): 409–414. doi: 10.14735/amko2013409.
- Odrážka K, Dolezel M, Vanasek J et al. Five-year results of IMRT for prostate cancer – tumor control. *Klin Onkol* 2013; 26(6): 415–420. doi: 10.14735/amko2013415.
- Crehange G, Mirjolec C, Gauthier M et al. Clinical impact of margin reduction on late toxicity and short-term biochemical control for patients treated with daily on-line image guided IMRT for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012; 103(2): 244–246. doi: 10.1016/j.radonc.2011.10.025.
- Bryant C, Smith TL, Henderson RH et al. Five-year biochemical results, toxicity, and patient-reported quality of life after delivery of dose-escalated image guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95(1): 422–434. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.038.
- Odrážka K, Dolezel M, Vanasek J et al. Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010; 13(2): 138–143. doi: 10.1038/pcan.2009.56.
- Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL et al. Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39(1): 77–83. doi: 10.1016/s0360-3016(97)00301-5.
- Odrážka K, Dolezel M, Vanasek J et al. 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): 784–790. doi: 10.1111/j.1442-2042.2010.02592.x.
- Marks LB, Carroll PR, Dugan TC et al. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(5): 1257–1280. doi: 10.1016/0360-3016(94)00431-J.