

ESKALACE DÁVKY NA INTRAPROSTATICOU LÉZI – VÝSLEDKY AKUTNÍ A ČASNÉ CHRONICKÉ TOXICITY

DOSE ESCALATION TO THE INTRAPROSTATIC LESION – THE
RESULTS OF ACUTE AND EARLY LATE TOXICITY

Martin Doležel^{1,2,3}, Karel Odrážka^{1,2},
Jaroslav Vaňásek¹, Milan Mrklovský¹,
Petr Hoffmann⁴, Karel Lucký⁵,
Igor Hartmann^{3,6}

¹KOC Pardubická krajská nemocnice a.s.
a Multiscan s.r.o., Pardubice

²1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova
v Praze

³Lékařská fakulta UP, Olomouc

⁴Radiologická klinika FN, Hradec Králové

⁵Urologické oddělení, Pardubická krajská
nemocnice a.s.

⁶Urologická klinika FN, Olomouc

Došlo: 22. 4. 2013.

Přijato: 25. 4. 2013.

Kontaktní adresa

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

Střet zájmů: Autoři deklarují, že nemají žádné
vazby na firmy či instituce v souvislosti s tímto
článkem.

Souhrn

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Mrklovský M, Hoffmann P, Lucký K, Hartmann I. Eskalace dávky na intraprostatickou lézi – výsledky akutní a časně chronické toxicity

Cíl:

Zhodnotit využití a toxicitu dávkové eskalace na intraprostatickou lézi dávkou 84.84 Gy v 40 frakcích pomocí techniky simultánního integrovaného boostu (SIB).

Metody:

Od září 2009 do září 2012 bylo na našem pracovišti léčeno technikou simultánního integrovaného boostu pomocí IMRT 41 pacientů. Lokalizace intraprostatické léze byla definována pomocí magnetické rezonance, MR spektroskopie, transrektálního ultrazvuku a klinického vyšetření. Předepsaná dávka byla 84.84 Gy, 80 Gy a 76 Gy ve 40 frakcích na oblast intraprostatické léze, přilehlou oblast s vysokým rizikem a zbytek prostaty včetně semenných váčků (SIB 84,84). Chronická toxicita byla hodnocena dle RTOG/FC-LENT škály. Výsledky byly porovnány s výsledky léčby 138 pacientů léčených IMRT na oblast prostaty a báze semenných váčků dávkou 78 Gy (IMRT 78).

Výsledky:

Akutní genitourinární toxicita druhého a vyššího stupně byla pozorována u 9,6 % a 33,3 % pacientů léčených SIB 84,84 a IMRT 78, rozdíl byl statisticky signifikantní ($p < 0,01$). Akutní gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně byla přítomna u 16 % (IMRT 78) respektive 2,5 % (SIB 84,84) mužů, rozdíl nabyl statistického významu ($p = 0,01$). Při mediánu sledování 24,1 měsíce byla incidence chronické genitourinární (GU) toxicity stupně ≥ 2 10,2 % (IMRT 78) a 5 % (SIB 84,84), bez statistického významu

($p = 0,24$). Chronická gastrointestinální toxicita druhého a vyššího stupně byla 13 % u IMRT 78 a 7,4 % u SIB 84,84, opět bez statistického významu ($p = 0,24$).

Závěr:

Simultánní integrovaný boost umožňuje eskalaci dávky na intraprostatickou lézi do 84,84 Gy ve 40 frakcích při nízké míře gastrointestinální a genitourinární toxicity.

Klíčová slova:

karcinom prostaty, radioterapie, simultánní integrovaný boost.

Summary

Doležel M, Odrážka K, Vaňásek J, Mrklavský M, Hoffmann P, Lucký K, Hartmann I. Dose escalation to the intraprostatic lesion – the results of acute and early late toxicity

Aim:

To evaluate the feasibility and toxicity of dose escalation to the intraprostatic lesion to 84.84 Gy in 40 fractions using simultaneous integrated boost (SIB).

Methods:

Between September 2009 and September 2012, we treated 41 patients with intensity-modulated radiotherapy (IMRT) for prostate cancer using SIB. Intraprostatic lesion was defined by MRI or MRI plus spectroscopy, transrectal ultrasound and physical examination. The prescribed doses

were 84.84 Gy, 80 Gy and 76 Gy in 40 fractions to the intraprostatic lesion, high risk volume and prostate with seminal vesicles (SIB 84.84). Late toxicity was prospectively scored according to the RTOG/FC-LENT scale. The results were compared to 138 patients treated with IMRT covering the prostate and base of seminal vesicles to 78 Gy (IMRT 78).

Results:

Acute genitourinary toxicity grade ≥ 2 was observed in 9.6% (SIB 84.84) and 33.3% (IMRT 78), with a significant difference ($p < 0.01$). Acute gastrointestinal toxicity grade ≥ 2 occurred in 16% of patients treated with IMRT and in 2.5% receiving SIB with a significant difference ($p = 0.01$). With a median follow up of 24.1 months, the cumulative incidence of grade ≥ 2 late genitourinary toxicity was 10.2% for IMRT 78 and 5% for SIB 84.84. This difference did not reach statistical difference ($p = 0.24$). The late gastrointestinal toxicity grade ≥ 2 developed in 13% of cases in the IMRT 78 group and 7.4% in SIB 84.84 group which was not statistically significant (log rank $p = 0.24$).

Conclusion:

Simultaneous integrated boost enables dose escalation up to 84.84 Gy in 40 fractions to the intraprostatic lesion with a low rate of gastrointestinal and genitourinary toxicity.

Key words:

prostate cancer, radiotherapy, simultaneous integrated boost.

ÚVOD

Karcinom prostaty je ve vyspělých zemích nejčastěji se vyskytující nádorové onemocnění u mužů. Radiobiologická i retrospektivní klinická data opakovaně prokázala dávkovou závislost tohoto tumoru (1–3). Dávková eskalace zlepšuje biochemickou kontrolu a redukuje výskyt distančních metastáz. Retrospektivní data s dlouhou dobou sledování

prokázala nejen signifikantní snížení výskytu metastáz při radioterapii s vysokou dávkou, ale i jednoznačný vztah mezi lokální kontrolou, výskytem distančních metastáz a přežitím (4, 5). Klinický benefit eskalace dávky u pacientů s karcinomem prostaty byl potvrzen několika randomizovanými studiemi (6–9). Signifikantní zlepšení výsledků s sebou

ovšem přineslo vzhledem k použité technice (3D konformní radioterapie pomocí fotonů, případně boost formou protonů) rovněž vyšší toxicitu.

Díky technologickému pokroku byly do klinické praxe zavedeny nové technologie jako radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT) a recentně i obrazem řízená radioterapie (IGRT). Metoda IMRT umožňuje dosáhnout lepší prostorové distribuce dávky než pomocí 3D konformní radioterapie (3D-CRT) zejména u cílových objemů konkávního tvaru, což vede k významnému šetření zdravých tkání (10). Tento teoretický předpoklad potvrdil Zelefsky z Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, který při komparaci toxicity pacientů s karcinomem prostaty léčených dávkou 81 Gy pomocí IMRT a 3D-CRT pozoroval signifikantní redukci chronické rektální toxicity 2. stupně v rameni IMRT ve srovnání s 3D-CRT (2 % vs. 10 %, $p < 0,001$) (11).

Pro úspěšnou léčbu pomocí radioterapie je nezbytná rovněž správná aplikace dávky. Obrazem řízená radioterapie umožňuje díky přesnému nastavení pacientů před každou frakcí redukovat bezpečnostní lem pro plánovací cílový objem (PTV). Po eliminaci chyby při nastavení je následně hlavním úkolem bezpečnostního lemu obsáhnout pouze pohyby prostaty v průběhu ozáření, které v naprosté většině případů nepřekročí 5 mm (12). Tato redukce lemu pro PTV vede k dalšímu snížení zatížení rizikových orgánů v okolí. Zelefsky recentně prokázal, že tato technologie kromě snížení toxicity rovněž zlepšuje onkologické výsledky (13).

Přestože je nádor prostaty velice často multifokální, ukazuje se, že signifikantním prediktorem léčebného výsledku nejsou malé či mikroskopické tumory, nýbrž velké dominující nádory (14). Analogicky je graficky i histopatologicky prokázáno, že lokální recidivy po radioterapii jsou lokalizovány právě v místě primárního tumoru (15, 16).

Ideálním řešením nutnosti eskalace dávky při postupně se zpřísňujících kritériích pro rizikové orgány je využití simultánního integrovaného boostu na oblast dominantní intraprostatické léze. Simultánní integrovaný boost (SIB) je radiační technika, která umožňuje ozáření různých cílových objemů různou dávkou při jediné frakci v závislosti na riziku recidivy či perzistence (17–20). Jelikož klinická vyšetření pro určení lokalizace intraprostatické léze (transrektální ultrazvuk, MR/MRS,

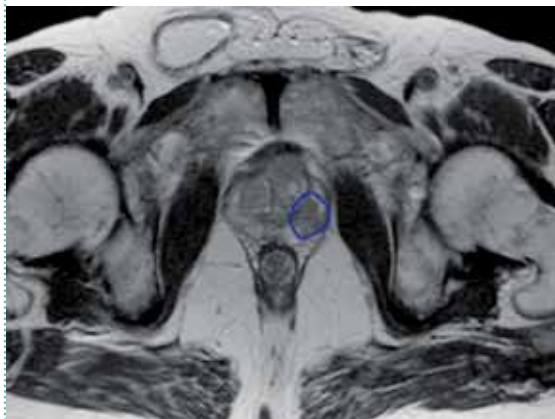
palpační vyšetření) mají jednotlivě nízkou senzitivitu i specifitu, je nezbytné pro určení cílového objemu s vysokou přesností kombinace všech zmíněných metod.

METODIKA

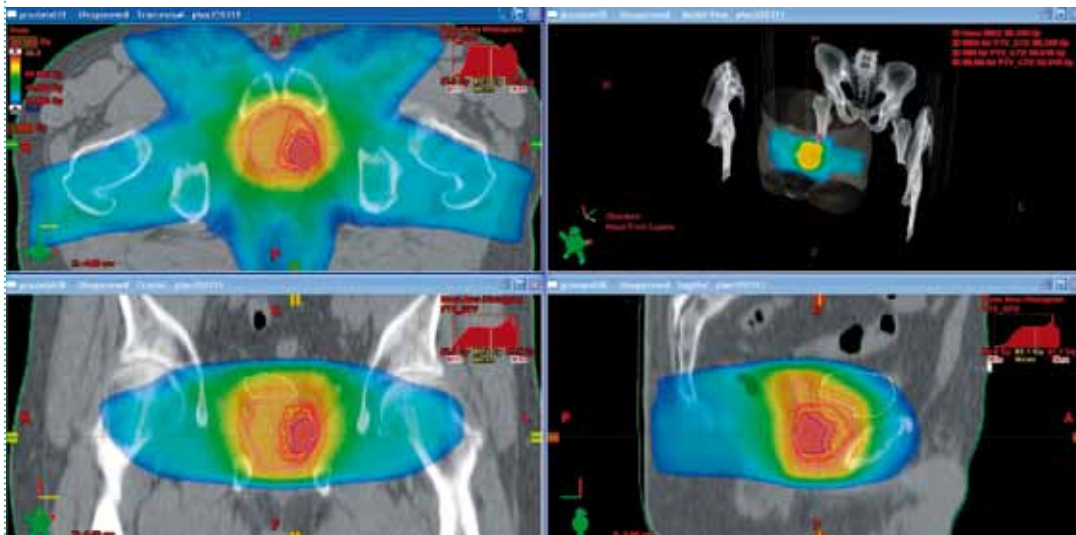
Všichni léčeni pacienti měli na provedených vyšetřovacích metodách (TRUS, MR/MRS, palpační vyšetření, případně PET/CT využívající značený cholin) ložisko patrné v identické oblasti. Před zahájením konturace byla provedena fúze plánovacího CT s MR. Vzhledem k rozdílné míře rizika lokální perzistence tumoru byly zakresleny tři klinické cílové objemy – oblast makroskopického nádoru (GTV), oblast s vysokým rizikem mikroskopického šíření (CTV_{TUMOR}) a zbytek prostaty a baze semenných váčků ($CTV_{PROSTATATA}$) k eliminaci multifokálního mikroskopického tumoru (SIB 84,84). Plánovací cílový objem (PTV) byl získán expanzí klinických objemů. PTV (GTV) o 2–3 mm, PTV (CTV_{TUMOR}) o 3 mm a PTV ($CTV_{PROSTATATA}$) o 6 mm. Rizikové orgány (rektum, močový měchýř, sigma a tenké střevo) byly konturovány v řezech PTV ($CTV_{PROSTATATA}$) a v řezech do 1 cm nad a pod touto oblastí. Předepsaná dávka byla 84,84 Gy à 2,121 Gy, 80 Gy à 2 Gy a 76 Gy à 1,9 Gy pro PTV (GTV), PTV (CTV_{TUMOR}) a PTV ($CTV_{PROSTATATA}$). Dávka 50 Gy byla povolena maximálně pro 50 % objemu konečníku, dávku 70 Gy mohlo obdržet maximálně 15–20 % objemu rekta a dávka 75 Gy nesměla přesáhnout 3–5 % objemu rizikového orgánu. Maximum na rektum nesmělo být větší než 80 Gy. V případě močového měchýře nesměla dávka 50 Gy přesáhnout 25–35 ccm, dávka 70 Gy 20 ccm a dávka 75 Gy 5–10 ccm. Maximum dávky nesmělo přesáhnout 82 Gy (obr. 1, 2).

Pacienti byli před léčbou instruováni, aby respektovali specifický dietní režim, jehož cílem bylo omezení plynatosti střev, evakuace rekta před ozařováním a zajištění konstantní náplně močového měchýře. Ověření pozice pacienta a její korekce byla prováděna před každým ozářením (OBI 1.3, Varian) pomocí kilovoltážního CT kónickým svazkem (CBCT).

Pacienti byli sledováni v průběhu radioterapie i následně po jejím ukončení. V průběhu ozařování byli vyšetřeni minimálně 1krát týdně a vždy rovněž současně s poslední oza-



Obr. 1.
Zakreslení intraprostatické léze
Fig. 1.
Contour of intraprostatic lesion



Obr. 2.
Dávková distribuce pomocí techniky simultánního integrovaného boostu
Fig. 2.
Dose distribution using simultaneous integrated boost

řovací frakcí. První kontrola po ozáření byla za měsíc po ukončení léčby, druhá za 3 měsíce po dokončení radioterapie a další vždy v odstupu 3 měsíců po dobu prvních 2 let. Následující 3 roky se interval prodloužil na 6 měsíců a po 5 letech od ukončení radioterapie byli pacienti dispenzarizováni vždy 1krát ročně. Vyšetření sestávalo z anamnézy, fyzikálního vyšetření a odběru PSA. 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.

Klinické výsledky byly následně porovnány s výsledky pacientů léčených pomocí IMRT dávkou 78 Gy v 39 frakcích (IMRT 78). CTV zahrnoval celou prostatu a bázi semenných váčků. PTV byl definován jako CTV s lemem 10 mm. Rizikové orgány byly konturovány

identicky jako u techniky simultánního integrovaného boostu (v řezech PTV a v řezech do 1 cm nad a pod oblastí PTV). Použito bylo pět koplanárních polí (45°, 100°, 180°, 260°, 315°). Modulace intenzity svazku byla prováděna dynamickým vícelistovým kolimátorem technikou sliding window. Verifikace nastavení byla prováděna pomocí portálového zobrazování jednou týdně. Pro porovnání incidence toxicity bylo použito Fisherova testu.

VÝSLEDKY

Od září 2009 do září 2012 jsme na našem pracovišti léčili suprakonvenční dávkou na oblast dominantní intraprostatické léze pomocí metody SIB 41 pacientů. Analýza struktury

pacientů týkající se věku, TNM stadia, rizikové skupiny, GS, objemu prostaty, velikosti intraprostatické léze a hormonální léčby je popsána v příložené tabulce 1.

Akutní genitourinární toxicita prvního, druhého a čtvrtého stupně byla pozorována v 36,6 %, 4,8 % a 4,8 %, zatímco 53,8 % mužů bylo bez symptomů. Akutní gastrointestinální toxicita nultého, prvního a druhého stupně byla prokázána u 82,9 %, 14,6 % a 2,5 % pacientů. Při srovnání s pacienty léčenými technikou IMRT dávkou 78 Gy bylo statisticky potvrzeno, že SIB 84,84 snižuje akutní toxicitu $G \geq 1$ i akutní toxicitu $G \geq 2$.

Chronická genitourinární toxicita prvního, druhého a třetího stupně byla přítomna u 14,6 %, 2,5 % a 2,5 % mužů. Zcela bez příznaků toxicity bylo 80,4 % pacientů. Technika SIB 84,84 snížila toxicitu G1–4, neovlivnila však

Tab. 1. Charakteristika pacientů
Table 1. Patient characteristic

	IMRT 78 Gy	SIB 84,84 Gy
Počet pacientů	138	41
Věk	71,4 let (52–84)	70 let (57–82)
Stadium		
T1	13 (9,4 %)	0
T2	63 (45,7 %)	20 (48,8 %)
T3	62 (44,9 %)	21 (51,2 %)
GS		
2–6	98 (71 %)	38 (92,7 %)
7	28 (20,3 %)	3 (7,3 %)
8–10	12 (8,7 %)	0
PSA	10,3 (1,2–78,9)	8,6 (2,4–33)
Riziková skupina		
nízké riziko	17 (12,3 %)	0
střední riziko	52 (37,7 %)	19 (46,3 %)
vysoké riziko	69 (50 %)	22 (53,7 %)
Ablace androgenů (AA)		
bez aa	62 (45 %)	17 (41,5 %)
neoadjuvantní	66 (47,8 %)	24 (58,5 %)
dlouhodobá aa	10 (7,2 %)	0
Objem prostaty	29 cc (10cc – 109cc)	33,5 cc (16 cc – 54 cc)
Průměr tumoru na TRUS	14 mm (6 mm – 25 mm)	11 mm (6 mm – 27 mm)
Průměr tumoru na MR/MRS		12 mm (7 mm – 35 mm)
Sledování	37,2 měs. (6 m – 66 m)	24,1 měs. (6 m – 45 m)

GS – Gleason skóre, TRUS – transrektální ultrazvuk, MR – magnetická rezonance, MRS – spektroskopie, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou, SIB – simultánní integrovaný boost

GS – Gleason score, TRUS – transrectal ultrasound, MR – magnetic resonance imaging, MRS – magnetic resonance spectroscopy, IMRT – intensity modulated radiotherapy, SIB – simultaneous integrated boost

klinicky závažnou toxicitu druhého a vyššího stupně. Chronická gastrointestinální toxicita prvního a druhého stupně byla pozorována u 14,6 % a 7,4 % nemocných. Toxicita vyššího stupně nebyla přítomna u žádného muže, bez příznaků bylo 78 % pacientů. Použitá technika eskalace dávky snížila toxicitu G1–4 pouze na hranici statického významu a neovlivnila toxicitu druhého a vyššího stupně (tab. 2).

DISKUSE

Retrospektivní i prospektivní randomizované studie prokázaly u pacientů s karcinomem prostaty lepší výsledky při použití vyšších dávek. Moderní technologie s sebou přináší nejen možnosti šetření rizikových orgánů díky prudšímu dávkovému spádu ale rovněž možnosti korekce nastavení před každou frakcí s možností bezpečné redukce lemu pro PTV o několik mm. Zmenšení lemu o 4–5 mm vede k redukci cílového objemu u nádoru prostaty o 30–40 %. Stále přísnější kritéria pro rizikové orgány však umožňují pouze limitovanou eskalaci dávky při dodržení doporučených limitů. Technika simultánního integrovaného boostu na intraprostatickou lézi se zdá být ideálním řešením této situace. Je pro ni však nezbytné splnit několik podmínek – mít maximální jistotu o správné lokalizaci léze, zajistit přesné nastavení pacienta resp. prostaty před každým ozářením pomocí IGRT a rovněž ne-

podcenit multifokální výskyt karcinomu prostaty. Kombinace TRUS + MR/MRS + palpačního vyšetření případně PET/CT s cholinem jistě není dokonalá, přináší však z našeho pohledu akceptabilní míru jistoty. U všech našich pacientů byla prováděna verifikace nastavení pomocí CBCT, které hodnotil radiační onkolog. Vzhledem k multifokálnímu výskytu nádoru prostaty byla proto „nejméně riziková oblast“ ozářena relativně vysokou dávkou, která by měla maximálně eliminovat mikroskopickou nemoc.

Použitá dávka na dominantní intraprostatickou lézi (84,84 Gy v 40 frakcích) je při nízkém α/β nádoru prostaty ekvivalentem téměř 90 Gy, přičemž cílem eskalace dávky je pochopitelně dosažení lepších onkologických výsledků (zejména lepší biochemické kontroly). Přesto byla při srovnání s pacienty léčenými IMRT dávkou 78 Gy akutní toxicita menší a chronická na hranici statistické významnosti. Důvodem je bezpochyby kombinace nižší dávky na oblast s nižším rizikem a použití menšího lemu. Je však třeba rovněž poukázat na fakt, že medián sledování je pouze 24 měsíců. To je doba, kdy lze jistě hodnotit chronickou toxicitu gastrointestinální, ovšem pro definitivní hodnocení genitourinární toxicity je třeba delší dobu sledování (21–26). Přesto lze vzhledem k dosaženým hodnotám akutní toxicity, které jsou s výsledky chronické toxicity spojeny, konstatovat, že eskalace dávky na intraprostatickou lézi vysoce pravděpodobně nepovede k signifikantně vyšší chronické toxicitě.

Tab. 2. Srovnání akutní a chronické toxicity mezi IMRT 78 a SIB 84,84

Table 2. Comparison of acute and late toxicity between IMRT 78 and SIB 84.84

Toxicita	IMRT 78 Gy	SIB 84,84 Gy	p
akutní GU			
G1–4	68,8 %	46,2 %	p = 0,00782
G2–4	33,3 %	9,6 %	p = 0,00172
akutní GI			
G1–4	55,1 %	17,1 %	p = 0,00001
G2–4	16 %	2,5 %	p = 0,01445
chronická GU			
G1–4	34,8 %	19,6 %	p = 0,00092
G2–4	10,2 %	5 %	p = 0,24201
chronická GI			
G1–4	34,8 %	22 %	p = 0,08523
G2–4	13 %	7,4 %	p = 0,24103

GU – genitourinární, GI – gastrointestinální, IMRT – radioterapie s modulovanou intenzitou, SIB – simultánní integrovaný boost
GU – genitourinary, GI – gastrointestinal, IMRT – intensity modulated radiotherapy, SIB – simultaneous integrated boost

Tato práce představuje první publikované klinické výsledky eskalace dávky pomocí techniky obrazem řízené radioterapie a techniky simultánního integrovaného boostu v České republice a současně nejvyšší eskalaci dávky pomocí této techniky celosvětově.

ZÁVĚR

Simultánní integrovaný boost umožňuje eskalaci dávky na intraprostatickou lézi do 84,84 Gy ve 40 frakcích při nízké míře akutní a časně chronické gastrointestinální a genitourinární toxicity.

LITERATURA

1. **Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al.** Dose response in prostate cancer with 8-12 years follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427–435.
2. **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: 11–26.
3. **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: 491–500.
4. **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* 2004; 179: 1368–1373.
5. **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: 1028–1033.
6. **Al-Mamgani A, van Putten WLJ, Heemsbergen WD, et al.** Update of the Dutch multicenter dose escalation trial of radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 980–988.
7. **Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al.** Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *B J Cancer* 2005; 92: 488–498.
8. **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; 71: 67–74.
9. **Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al.** Comparison of conventional-dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233–1239.
10. **Odrázka K, Zouhar M, Petera J, et al.** Comparison of rectal dose-volume constraints for IMRT prostate treatment planning. *Phys Med* 2005; 21: 129–135.
11. **Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al.** Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 55: 241–249.
12. **Langen KM, Willoughby TR, Meeks SL, et al.** Observations on real-time prostate gland motion using electromagnetic tracking. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1084–1090.
13. **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: 125–129.
14. **Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, et al.** Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002; 60: 264–269.
15. **Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, et al.** Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 595–599.

16. **Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, et al.** Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 62–69.
17. **Doležel 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: 197–202.
18. **Doležel M.** Cílená radioterapie karcinomu prostaty. Hradec Králové: Nukleus 2011.
19. **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: 799–807.
20. **Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, et al.** Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol* 2009; 93: 213–219.
21. **Teshima T, Hanks GE, Hanlon AL, et al.** Rectal bleeding after conformal 3D treatment of prostate cancer: time to occurrence, response to treatment and duration of morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 77–83.
22. **Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, et al.** The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1257–1280.
23. **Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al.** Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2460–2468.
24. **Odrážka K.** Trojrozměrná konformní radioterapie karcinomu prostaty. Praha: Galén 2002.
25. **Odrážka K, Doležel 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: 784–790.
26. **Odrážka K, Vaculíková M, Doležel M, et al.** Chronická toxicita trojrozměrné konformní radioterapie (3D-CRT) karcinomu prostaty. *Klin Onkol* 2006; 19: 222–227.