

Kontroverze protonové terapie u karcinomu prostaty

prof. MUDr. Jiří Petera, Ph.D.¹, doc. MUDr. Miloš Brodák, Ph.D.², MUDr. Jan Pokorný, FEBU, MBA³, MUDr. Michaela Matoušková⁴, Vlasta Králová⁴

¹Klinika onkologie a radioterapie, FN a LF UK Hradec Králové

²Urologická klinika, FN a LF UK Hradec Králové

³Urologické oddělení Nemocnice v Karlových Varech

⁴Urocentrum Praha

Autoři popisují možnosti radioterapie karcinomu prostaty a soustřeďují se na určité kontroverze spojené s protonovou léčbou v této indikaci. Přinášejí dosud publikovaná data týkající se výsledků a rizik spojených s protonovou terapií při ozáření prostaty. Práce obsahuje také prezentované kazuistiky pacientů s komplikacemi po protonové terapii, kteří byli nebo jsou léčeni na urologii.

Klíčová slova: radioterapie, protonová terapie, radikální prostatektomie.

Proton-beam therapy controversies in prostate cancer

The authors describe the possibilities of radiotherapy of prostate cancer and focus on certain controversies associated with proton therapy in this indication. They bring up to date published data on the results and risks associated with proton therapy in prostate irradiation. The work also contains presented case studies of patients with proton-related complications who have been or are being treated for urology.

Key words: radiotherapy, proton-beam therapy, radical prostatectomy.

Úvod – radioterapie v léčbě karcinomu prostaty

Radioterapie hraje v léčbě karcinomu prostaty významnou roli. Její výsledky se postupně zlepšovaly s jejím technologickým vývojem od dvojdimenzionálních technik, přes konformní radioterapii (3D RT), po současné techniky radioterapie s modulovanou intenzitou (IMRT), radioterapie naváděné obrazem (IGRT), objemově modulované radioterapie (VMAT) a stereotaktické radioterapie. U nádorů s nízkým rizikem je elegantní léčebnou metodou samostatná brachyterapie, u pokročilejších nádorů je brachyterapie efektivně užívána k doplnění dávky ze zevního ozáření. Studie s těmito novými technologiemi prokazují vysoký stupeň kontroly nádoru a minimální toxicitu.

Protonová terapie (PBT) se nabízí jako perspektivní technika radioterapie vhodná pro léčbu karcinomu prostaty. Vlastností protonového svazku je deponovat vysokou lokalizovanou dávku v určité hloubce pod povrchem, která závisí na energii protonů (Braggův peak). Základními komponentami vybavení pro protonovou radioterapii je urychlovač protonů, transportní systém pro svazek protonů do jedné či více ozařoven a kolimační systém. Při aplikaci protonového ozáření se využívá scattering systém, založený na rozptylovém filtru k rozšíření svazku, a scanning, užívající monoenergetický tužkový paprsek (pencil beam) vychylovaný magnetickým polem k „vykreslení“ cílového objemu. Protonová terapie má v porovnání s fotonovou léčbou teoretické výhody: absence výstupní dávky, minimální boční rozptyl, lepší fyzikální distribuci

dávky. Do roku 2015 bylo celosvětově léčeno protonovou terapií kolem 150 000 pacientů, nicméně její skutečný klinický benefit není stále objasněn a ověřené indikace jsou vzácné. Německá společnost radiační onkologie DEGRO uvádí jako ověřené indikace pro PBT melanomy cévnatky a duhovky nevhodné pro brachyterapii či stereotaktické ozáření, chordomy a chondrosarkomy, některé nádory dětského věku, pokud fotonová terapie neumožňuje respektování dávkových limitů na zdravé tkáně, vybrané nádory v sousedství radiosenzitivních tkání, kde není možné aplikovat kurativní dávku pomocí fotonového svazku, těhotenství (1). National Health Service (NHS) ve Spojeném království uvádí jako schválené diagnózy pro PBT chordomy a chondrosarkomy, vybrané nádory dětského věku a esthesioneuroblastom (2). Naproti

Tab. 1. Indikace protonové terapie Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP (zdroj: www.srobf.cz/cs/o-spolecnosti/vyjadreni-vyboru-srobf-a-dulezite-dokumenty)

AKTUALIZOVANÝ SEZNAM MOŽNÝCH DIAGNÓZ PRO PROTONOVOU LÉČBU	
Protonovou terapii jako alternativu k fotonovému záření u dětských pacientů lze zvážit v těchto případech:	
■	ozařování kraniospinální osy (meduloblastom),
■	nádory mozku a paranasálních dutin, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	nádory oblasti páneve, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	paraspinalně uložené sarkomy a jiné nádory, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	ve vybraných případech lymfomů mezihrudí, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	nádory oka indikované k radioterapii, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu optických drah druhostranného oka.
Protonovou terapii jako alternativu k fotonovému záření u dospělých pacientů lze zvážit v těchto případech:	
■	vybrané nádory CNS (především chordomy a nádory baze lební) a paranasálních dutin, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	nádory oka, např. melanom uvey, nelze-li fotonovou technikou zajistit ochranu optických drah druhostranného oka,
■	lokalizovaný hepatocelulární karcinom indikovaný ke kurativní radioterapii, nelze-li fotonovou technikou zajistit přiměřenou ochranu zdravých tkání a orgánů,
■	nemožnost dodržení dávkových limitů na zdravé tkáni i v případě použití moderních technik fotonové radioterapie (IMRT, stereotaktická radioterapie, radiochirurgie).

Vypracoval a schválil výbor SROBF ČLS JEP

Poznámka: Seznam možných diagnóz je stále předmětem diskuse, proto bude průběžně doplňován. Nicméně bude stále pod kontrolou a schválením odborné společnosti SROBF.

tomu v prohlášení k protonové terapii prostaty z roku 2016 NHS nepovažuje rutinní PBT prostaty za podpořenou dostatečnými důkazy (2). Indikace PBT Společnosti radiační onkologie, biologie a fyziky ČLS JEP jsou prezentovány v tabulce 1.

Samostatným tématem je cena protonové terapie. V USA je cena protonové terapie 2–3× vyšší v porovnání s fotonovou. V České republice je cena protonové terapie v průměru desetinašobná, protože platby za fotonovou terapii jsou výrazně nižší než v USA. Smyslem našeho sdělení však není analýza ekonomického dopadu PBT, ale přehled o medicínských aspektech PBT karcinomu prostaty.

Kontroverze protonové terapie v léčbě karcinomu prostaty

S protonovou terapií jsou stále spojeny některé nejistoty, které mohou vysvětlovat neče-

kané komplikace spojené s protonovou léčbou. První z nich je lokalizace Braggova peaku, která závisí na iniciační energii, denzitě a objemu tkání v průběhu protonového svazku a na změnách jejich polohy během jedné frakce ozáření a mezi jednotlivými frakcemi. Braggův peak se může ocitnout mimo cílový objem s výsledným poddávkováním tumoru a předávkováním zdravých tkání (3). Dalším problémem je neobjasněná radiobiologická účinnost PBT. Relativní biologická účinnost (RBE) vyjadřuje velikost biologického efektu určité fyzikální dávky záření, přičemž za referenční se považuje rentgenové záření s energií 250 keV, které má RBE = 1. Obecně je přijímáno, že RBE protonového svazku je 1,1 v porovnání s fotonovým zářením. Problém je, že v oblasti konce dráhy protonů vzrůstá lineární přenos energie (LET) i RBE a patrně se liší v různých tkáních. Zvýšená RBE v oblasti konce proto-

nového svazku vede k extenzi biologicky účinné dávky o 2–4 mm v závislosti na hloubce cílového objemu. Protože plánovací cílový objem (PTV) přesahuje oblast předepsané dávky na tumor, oblast vysokého LET a RBE může zasahovat do kritických struktur nacházejících se za tumorem (4) a vést k jejich poškození.

U karcinomu prostaty bylo publikováno množství dozimetrických studií porovnávajících IMRT versus PBT. Ze studií vyplývá, že pro části močového měchýře a rekta v těsném vztahu s prostatou jsou PBT a IMRT spojeny s obdobně vysokými dávkami. Pro části močového měchýře a střeva ve větší vzdálenosti jsou objemy ozáření nízkými dávkami záření menší s PBT než s IMRT. Laterolaterální protonová pole jsou spojena s vyšší dávkou na hlavice femurů v porovnání s IMRT (5, 6, 7). Dávka z rozptýleného záření je vyšší pro IMRT vs. PBT, což může být spojeno s vyšším rizikem sekundárních nádorů (8). Není však jasné, zda dozimetrické rozdíly mezi PBT a IMRT vedou k rozdílu v klinických výsledcích (9). Současná NCCN doporučení u karcinomu prostaty uvádějí, že samotné porovnání dozimetrických plánů nesupluje klinická data o výsledcích protonové léčby (10).

Klinické studie fáze II a retrospektivní analýzy prokázaly, že PBT prostaty je bezpečná (tabulka 2) a je patrně spojena se stejnou urogenitální (GU) a gastrointestinální (GI) toxicitou jako IMRT (tabulka 3).

Byly publikovány 3 analýzy založené na databázi Medicare. Studie Sheets NC. a kol. (18) a studie Kim S. a kol. (19) nenalezly rozdíl v pozdní urologické nebo sexuální morbiditě mezi pacienty léčenými IMRT vs. PBT, avšak asociaci mezi PBT a vyšší GI morbiditou. Ve studii Yu JB. a kol. (20) publikované v roce 2013 byla PBT v porovnání s IMRT spojena s nižší GU morbiditou po 6 měsících (5,9 % vs. 9,5 %), ale nebyl rozdíl ani v GU ani v GI morbiditě po 12 měsících.

Tab. 2. Vybrané studie s protonovou terapií pro karcinom prostaty

Studie	Období	Vstupní kritéria	N	Dávky GyE	Median FU, mo	≥ st. 3 pozdní toxicity	
						GU (%)	GU (%)
Coen a kol. (11) (Fáze II)	2003–2006	T1b–T2a, GS ≥ 7, PSA ≥ 15	85	82	32	2	8
Nihei a kol. (12) (Fáze II)	2004–2007	T1–T2, GS ≥ 7, PSA ≥ 20	151	74	43	0	0
Mendedhall a kol. (13) (Fáze II)	2006–2007	Low risk Intermediate risk High risk	89 82 40	78 78–82 78 + docetaxel + ADH	62	1	5
Slater a kol. (14) (retro)	1991–1997	St. Ia–III	524 731	74 (Proton) 75 (Foton/Proton)	62	< 1	< 1

FU – doba sledování; GS – Gleason score; GyE – Gyekvivalent; PSA – prostatický specifický antigen

Tab. 3. Vybrané studie porovnávající toxicitu nebo pacienty referovanou kvalitu života po protonové léčbě vs. IMRT

Studie	Vstupní kritéria	N	Léčba	Toxicita/kvalita života
Fang a kol. (15)	Lokalizovaný karcinom prostaty	94 94	Proton: 79,2 GyE IMRT: 79,2 Gy	GI ≥ st. 2 pozdní toxicita: 13 % (proton) vs. 18 % (IMRT) GU ≥ st. 2 pozdní toxicita: 13 % (proton) vs. 11 % (IMRT)
Gray a kol. (16)	Lokalizovaný karcinom prostaty	95 153	Proton IMRT	Nástroje hodnocení kvality života: EPIC (IMRT), indikátor symptomů karcinomu prostaty (proton) Oblast střeva/rektum – průměrná změna skóre oproti výchozí hodnotě – Bezprostředně po léčbě: -1,7 (proton) vs. -16 (IMRT) – 12 měsíců: -6,4 (proton) vs. -6,3 (IMRT) – 24 měsíců: -3,7 (proton) vs. -7,4 (IMRT) Oblast močové iritace/obstrukce – průměrná změna skóre oproti výchozí hodnotě – Bezprostředně po léčbě: -4,8 (proton) vs. -16,5 (IMRT) – 12 měsíců: -6,0 (proton) vs. 0,9 (IMRT) – 24 měsíců: -2,3 (proton) vs. 1,7 (IMRT)
Hoppe a kol. (17)	Lokalizovaný karcinom prostaty	1 232 204	Proton: 76–82 GyE IMRT: 75,6–79,4 Gy	Nástroj hodnocení kvality života: EPIC Oblast střeva – průměrná změna skóre oproti výchozí hodnotě – 6 měsíců: 0 (proton) vs. 0 (IMRT) – 12/24 měsíců: -4 (proton) vs. 0 (IMRT) Oblast močové iritace/obstrukce – průměrná změna skóre oproti výchozí hodnotě – 6/12/24 měsíců: 0 (proton) vs. 0 (IMRT) Oblast sexuálních funkcí – průměrná změna skóre oproti výchozí hodnotě – 6/12/24 měsíců: 0 (proton) vs. 0 (IMRT)

EPIC – Expanded Prostate Cancer Index Composite; GyE – Gy ekvivalent; GI – gastrointerstinální; GU – genitourinální

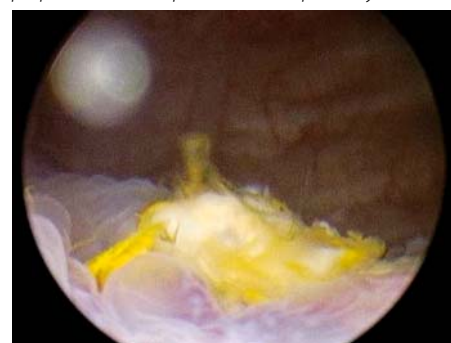
V roce 2016 byla publikována velká studie Bryant C. a kol. (21) analyzující výsledky PBT karcinomu prostaty. Bylo zařazeno 1327 pacientů, aplikovaná dávka záření byla 78 Gy, medián doby sledování byl 5,5 roku. Pětiletá biochemická kontrola byla 99 %, 64 % a 74 % pro low, intermediate a high risk karcinom prostaty. Gastrointestinální toxicita a GU toxicita ≥ 3 . st byla 0,6 % a 2,9 %. Autoři uvádějí v závěru, že PBT poskytuje biochemickou kontrolu srovnatelnou s IMRT a rovněž je srovnatelný výskyt GU a GIT toxicity.

Moon DH. a kol. (9) uvádějí v analýze radioterapie karcinomu prostaty, že současná data porovnávající výsledky PBT vs. IMRT trpí limitacemi typickými pro retrospektivní studie a v současné době neexistují důkazy, že by PBT byla spojena s lepšími výsledky. Odpověď na tuto otázku snad přinese až probíhající studie NCT01617161 randomizující pacienty s karcinomem prostaty s nízkým a středním rizikem mezi IMRT nebo PBT.

Pohled urologa

Stanovení optimální léčby pacientů s nově diagnostikovaným lokálním karcinomem prostaty je velmi časté. Dá se říci, že patří ke každodenní rutině, se kterou se urologové ve své praxi setkávají. Týká se to všech urologů a to ať pracují v privátních ambulancích, urologických odděleních nebo na klinikách fakultních nemocnic. Je známým faktem, že léčba lokalizovaného karcinomu prostaty zaznamenala velký pokrok a je vysoce účinná (22–24). Základem v léčbě je u většiny pacientů radikální prostatektomie a její alternativou s podobně výbornými výsledky je radioterapie. To, že existuje více léčebných možností, není důsledkem terapeu-

tických rozpaků jako u některých komplikovaných diagnóz. V urologii jsou to například intersticiální cystitida, chronická pánevní bolest apod. Naopak většina léčebných metod je u lokalizovaného karcinomu prostaty vysoce účinná. Samozřejmě snahou je pacientovi nabídnout co nejlepší léčebnou metodu. Indikující urolog se musí opřít o vlastní zkušenosti a případně zkušenosti svého pracoviště. Kromě toho jsou důležitým pomocníkem v hledání optimální metody léčby každoročně inovované a doplňované doporučené postupy. Všeobecně dostupné a používané jsou doporučené postupy České a Evropské odborné společnosti. Ty jsou každoročně aktualizovány Českou urologickou společností a Evropskou urologickou asociací (EAU) (25, 26). A zde je první velký problém. Protonová terapie není ani v českých ani v evropských doporučených postupech doporučována jako standardní terapie pro lokalizovaný karcinom prostaty. V doporučených postupech Evropské urologické asociace je zmíněna jako terapeutická možnost pro klinické studie. Podobně se k indikaci protonového ozaření staví i Americká společnost pro radioterapii – ASTRO (27). To je poněkud v rozporu s masivní reklamní kampaní snad ve všech sdělovacích prostředcích, pivních táccích apod. Podobný rozpor je v opakovaných tvrzeních, že protonová léčba je zcela bez vedlejších účinků. Riziko vedlejších účinků, zejména rektální nebo urinární toxicita může být stejná nebo dokonce větší než u standardní radioterapie (28, 29). Také v České republice byly předneseny kazuistiky o závažném poškození rekta (obrázek 1) (z archivu prim. MUDr. Matouškové) a močového měchýře (obrázek 2) po protonové terapii (30, 31). Tato kazistika prezentuje

Obr. 1. Postradiační proktitida po protonové terapii karcinomu prostaty**Obr. 2.** Postradiační nekróza močového měchýře po protonové terapii karcinomu prostaty

pacienta, který se, především na základě informací o vysoké bezpečnosti a efektivitě, rozhodl pro léčbu svého karcinomu prostaty ozařením protony. Po několika měsících mu byla diagnostikována rozsáhlá nekróza sliznice močového měchýře. Pacient musel podstoupit transuretrální resekci s histologickou verifikací těžké gangrenózní nekrózy urotelu a těžkým aseptickým zánětem svalové vrstvy. Pooperační stav byl komplikován opakovanou a protrahovanou močovou retencí. Pacient měl navíc biochemický relaps karcinomu prostaty. Dále byly prezentovány případy provedených ko-

lonoskopických výkonů pro iritační nebo krvácivé komplikace. Autoři práce mají k dispozici další kazuistická sdělení i vlastní zkušenosti o dalších podobných komplikacích. Často se jedná o velmi závažná postižení rektosigmoidu nebo močového měchýře. Cílem zodpovědných zdravotnických center by mělo být zodpovědné a pravdivé informování o výhodách, rizicích a vedlejších účincích léčebných metod, a to zejména v onkologické terapii. Nepravdivé údaje v rámci masivní reklamní

kampaně lze považovat jako velký problém a jsou velmi negativně vnímány drtivou většinou urologů. Základem léčby onkologických pacientů by měla být medicína postavená na důkazech a to včetně dodržování všeobecně platných doporučených postupů.

Závěr

Léčba lokalizovaného karcinomu prostaty standardními metodami je vysoce účinná a bez-

pečná. Protonová terapie v léčbě karcinomu prostaty by měla být indikována pouze v rámci klinických studií. Podle většiny dosud publikovaných dat její účinnost nepřevyšuje standardní metody radioterapie. Navíc byla spojena s podobným nebo podle některých studií dokonce větším rizikem vedlejších účinků.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností.

LITERATURA

1. Stellungnahme zur Strahlentherapie mit Protonen in Deutschland. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO). Juni 2015. [online] Dostupné z: www.degro.org
2. Proton beam therapy for cancer of the prostate. 13 July 2016. [online] Dostupné z: www.england.nhs.uk/commissioning/spec-services/npc-crg/group-b/b01/
3. Chang JY, Jabbar SK, De Ruyscher D, et al. Consensus statement on proton therapy in early stage and locally advanced non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 505–516.
4. Dabaja BS, Mikhael NG. In the battle between protons and photons for hematologic malignancies, the patient must win. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 43–45.
5. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, et al. Radiotherapy treatment of early stage prostate cancer with IMRT and protons: A treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 444–453.
6. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, et al. Dose – volume comparison of proton therapy and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 744–751.
7. Chera BS, Vargas C, Morris CG, et al. Dosimetric study of pelvic proton radiotherapy for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 994–1002.
8. Yoon M, Ahn SH, Kim J, et al. Radiation induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1477–1485.
9. Moon DH, Efsthathiou JA, Chen RC. What is the best way to radiate the prostate in 2016? *Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations* 2017; 35: 59–68.
10. NCCN Guidelines: Prostate cancer. Version 2.2018 – March 2018. [online] Dostupné z: www.nccn.org
11. Coen JJ, Bac K, Zietman AL, et al. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03–12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1005–1009.
12. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-institutional phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 390–396.
13. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, et al. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 596–602.
14. Slater JD, Rosii CCJ, Yonemoto LT, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 348–352.
15. Fang P, Mick R, Deville C, et al. A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer* 2015; 121: 1118–1127.
16. Gray OJ, Paly JJ, Yeap BY, et al. Patient-reported outcomes after 3-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2013; 119: 1729–1735.
17. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient – reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; 120: 1076–1082.
18. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity – modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *J Am Med Assoc* 2012; 307: 38–45.
19. Kim S, Shen S, Moore DF, et al. Late gastrointestinal toxicities following radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 60: 908–916.
20. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 25–32.
21. Bryant C, Smith TL, Henderson RH, et al. Five year biochemical results, toxicity and patients reported quality of life after delivery of dose escalated image guided proton therapy for prostate cancer. *IJROBF* 2016; 95: 422–434.
22. Broul M, Štrbavý M, Skála P. Hodnocení erektilní dysfunkce po roboticky asistované radikální prostatektomii. *Ces Urol* 2014; 18: 324–333.
23. Brodák M, Košina J, Balík M, et al. Robotem asistovaná radikální prostatektomie, zkušenosti po provedení prvních 50 operací. *Urol. praxi* 2017; 18: 129–132.
24. Kokoška V, Schraml J, Nalos D, et al. Roboticky asistovaná radikální prostatektomie z pohledu anesteziologa a intenzivisty. *Urol. praxi* 2012; 13: 17–21.
25. Guidelines on Prostate Cancer [online]. European Association of Urology 2015. Dostupné z: www.uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
26. Doporučné postupy v uroonkologii [online]. Dostupné z: www.cus.cz/pro-odborniky/vzdelavani/materialy/doporučne-postupy-v-uroonkologii/
27. ASTRO updates insurance coverage recommendations for proton therapy [online]. [2017–07–13]. Dostupné z: www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2017/ASTRO-updates-insurance-coverage-recommendations-for-proton-therapy/
28. Pedersen J, Petersen JBB, Stokkevåg CH, et al. Biological dose and complication probabilities for the rectum and bladder based on linear energy transfer distributions in spot scanning proton therapy of prostate cancer. *Acta Oncol* 2017; 56: 1413–1419.
29. Khmelevsky EV, Kancheli IN, Khoroshkov VS, Kaprin AD. Morbidity dynamics in proton-photon or photon radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2018; 23: 21–27.
30. Matoušková M. Gastrointestinální toxicita protonové léčby karcinomu prostaty. *Ces Urol* 2015; 19(Suppl. B): 77.
31. Pokorný J, Končický P, Jirásek E, et al. Nekróza močového měchýře po radioterapii protonovým svazkem pro karcinom prostaty. *Ces Urol* 2016; 20 (Suppl. A): 90.