

# Comparação dos efeitos secundários agudos da Radioterapia por Intensidade Modulada com a Radioterapia Tridimensional Conformada no carcinoma de Próstata

A V Pereira<sup>1</sup>, D Fonte<sup>2</sup> and L Alves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Curso de Radoterapia, ESTSP,  
Gaia, PORTUGAL

<sup>2,3</sup>Serviço de radioterapia, Hospital de São João,  
Porto, PORTUGAL

## RESUMO

**Introdução:** Este trabalho tem como principal objectivo comparar os efeitos secundários agudos da Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT) e a Radioterapia Tridimensional Conformada (3D-CRT) no carcinoma de Próstata;

**Materiais e métodos:** Foram observados os processos clínicos de 30 doentes e analisados os efeitos colaterais da RT ocorridos no decurso do tratamento.

**Resultados:** A percentagem de toxicidade aguda dermatológica foi superior no grupo tratado com 3D-CRT. Nenhum doente apresentou toxicidade aguda grave.

**Conclusões:** O tamanho reduzido da amostra e a ausência de valores estatisticamente significativos, não permite concluir a influência da técnica de RT no desenvolvimento de efeitos secundários agudos.

**Palavras-chave:** Cancro de Próstata, Toxicidade aguda, IMRT, 3D-CRT.

## ABSTRACT

**Introduction:** This study has as main objective to compare the acute side effects for Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Tridimensional Conformal Radiotherapy (3D-CRT) in prostate cancer;

**Materials and methods:** We observed the clinical files of 30 patients and analyzed the side effects of RT occurred in the course of treatment.

**Results:** The percentage of acute dermatological toxicity was higher in the group treated with 3D-CRT. No patient showed severe acute toxicity.

**Conclusions:** The small sample size and lack of statistically significant values, does not suggest the influence of RT on the development of acute side effects.

**Key words:** Prostate cancer, Acute Toxicity, IMRT, 3D-CRT.

## 1. INTRODUÇÃO

Neste estudo avaliaremos a toxicidade aguda gastrointestinal (GI), Genito-urinária (GU) e toxicidade Dermatológica de dois grupos com carcinoma de Próstata submetidos a tratamento de RT com IMRT e 3D-CRT, respectivamente.

Existem vários factores que influenciam a ocorrência de toxicidade (factores preditivos) sendo que o tamanho do campo de irradiação e consequentemente a inclusão dos gânglios linfáticos no mesmo, um deles.

Neste trabalho descrevemos ainda a incidência de toxicidade aguda nas três categorias acima citadas, distribuída pelos grupos que irradiaram ou não gânglios pélvicos em ambas as técnicas, na tentativa de observar se este factor é ou não um factor preditivo de toxicidade aguda.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho trata-se de um estudo retrospectivo, cujos dados foram obtidos dos processos clínicos dos respectivos doentes.

A nossa amostra é constituída por 30 doentes que realizaram RT com intuito radical no serviço de radioterapia do H.S.J. no Porto. Os doentes foram recrutados consecutivamente, entre Janeiro e Setembro de 2008.

### 2.1 Características dos doentes:

As características dos 30 doentes estudados estão resumidas na tabela 1. A média de idades é de 69 anos e está compreendida entre 57 e 78 anos. O grau de Gleason varia entre 6 e 8 e o PSA apresenta uma média de 19 ng/ml. O estadió clínico foi elaborado de acordo com American Joint Committee on Cancer, pela classificação TMN, e está compreendido em T1-3N<sub>0,x</sub>M<sub>0,x</sub>. Apenas quatro destes doentes receberam terapêutica hormonal.

**Tabela 1.** Características da amostra (n=30).

Característica	Valor
<b>Idade</b>	
Média	69
Intrevalo	57-78
<b>Gleason</b>	
6	10(32,3%)
7	15(48,4%)
8	5(16,1%)
<b>PSA( ng/ml)</b>	
Média	19
Intervalo	4-95
<b>T stage</b>	
cT <sub>1</sub>	14
cT <sub>2</sub>	11
cT <sub>3</sub>	5
<b>N estadió</b>	
N <sub>0</sub>	22
N <sub>x</sub>	8
<b>M estadió</b>	
M <sub>0</sub>	25
M <sub>x</sub>	5
<b>Hormonoterapia</b>	
	4
<b>Risco de recorrência *</b>	
Baixo risco	6
Risco intermédio	18
Alto risco	6

\*A classificação dos doentes em baixo, alto ou intermédio risco foi feita segunda a classificação usada por Oliveira et al (2005).

## 2.2 Planeamento de Radioterapia e avaliação da toxicidade

Quinze destes doentes foram tratados com 3D-CRT, e os restantes 15 submetidos a tratamento com a IMRT.

Todos os doentes realizaram tratamento no acelerador linear Primus com energia de 18 Mv (raios X). Os planos de tratamento foram executados no programa Xio.

A dose prescrita variou de 72 a 74 Gy, sendo o fraccionamento de 2 Gy/dia em cinco fracções semanais.

Onze doentes fizeram irradiação dos gânglios pélvicos sendo o tratamento efectuado em duas fases. Primeira fase com 50 Gy a toda a pélvis e 2ª fase 22/24 Gy á próstata. Os restantes apenas irradiaram somente próstata ou próstata com vesículas seminais.

Para avaliar a toxicidade foram consultados os registos efectuados nas consultas médicas, sendo considerados neste trabalho como efeitos agudos apenas aqueles ocorridos durante o período de tratamento.

Os efeitos agudos dos tecidos foram classificados de acordo com os critérios CTCAEv.3. Aos doentes que não apresentaram toxicidade atribuiu-se o grau 0, de acordo com a referida classificação.

Para análise estatística dos resultados foi utilizado o Programa estatístico SPSS e foi aplicado o teste de Fisher's.

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Incidência global da toxicidade aguda

No grupo tratado com IMRT 60% (nove doentes) dos doentes desenvolveram toxicidade aguda GI (p=1), 73,3% (11 doentes) desenvolveram toxicidade aguda GU (p=0,7) e 6,7% (1 doente) desenvolveram toxicidade dermatológica aguda (p=0,169).

No grupo tratado com 3D-CRT 60% (nove doentes) desenvolveram toxicidade aguda GI (p=1), 60% (nove doentes) desenvolveram toxicidade aguda GU (p=0,7) e 33,3% (5 doentes) desenvolveram toxicidade dermatológica aguda (p=0,169).



Figura 1. Incidência global de Toxicidade GI e GU e Dermatológica

### 3.2 Toxicidade aguda GI classificada de acordo com a CTCAE:

Nenhum doente teve toxicidade GI grau 3 ou 4. 46,7% (sete doentes) dos doentes tratados com IMRT tiveram toxicidade aguda grau 1 e 13,3% (dois doentes) tiveram toxicidade aguda grau 2.

Entre os que foram tratados com 3D-CRT 26,7 % (quatro doentes) apresentaram grau 1 e 33,3 % (cinco doentes) apresentaram grau 2 de toxicidade aguda GI.

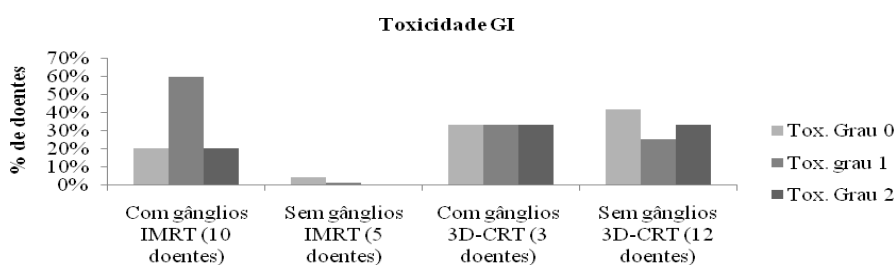
Tabela 3. Toxicidade Aguda GI

	IMRT % (nº) de doentes	3D-CRT % (nº) de doentes
Grau 0	40% (6)	40% (6)
Grau 1	46,7% (7)	26,7% (4)
Grau 2	13,3%(2)	33,3%(5)
Grau > 2	0%	0%

Dos dez doentes que fizeram IMRT e irradiaram gânglios pélvicos 60% (seis doentes) tiveram toxicidade GI grau 1, 20% (dois doentes) tiveram toxicidade grau 2 e 20% (dois doentes) não tiveram toxicidade GI.

No grupo de cinco doentes tratados com IMRT sem irradiação dos campos pélvicos, 20% (um doente) tiveram toxicidade GI grau 1 e 80% (quatro doentes) não apresentaram toxicidade GI. Dos três doentes tratados com 3D-CRT que irradiaram os gânglios pélvicos, 33,3% (um doente) tiveram toxicidade GI grau 1, 33,3% (um doente) tiveram toxicidade grau 2 e 33,3% (um doente) não tiveram toxicidade GI.

Entre os 12 doentes tratados com 3D-CRT sem irradiação dos gânglios pélvicos, 25% (três doentes) apresentaram toxicidade GI grau 1, 33,3% (quatro doentes) tiveram toxicidade grau 2 e 41,7% (cinco doentes) não tiveram toxicidade GI.



**Gráfico 2.** Toxicidade Aguda GI nos diferentes grupos que irradiaram ou não gânglios pélvicos

### 3.3 Toxicidade Aguda GU classificada de acordo com a CTCAE

Dez doentes não tiveram toxicidade aguda GU e nenhum teve toxicidade grau 3 e 4.

60% (nove doentes) dos doentes tratados com IMRT tiveram toxicidade aguda, grau 1 e 13,3% (dois doentes) tiveram toxicidade aguda grau 2.

No grupo tratado com 3D-CRT 26,7% (quatro doentes) apresentaram grau 1 e 33,3% (cinco doentes) apresentaram grau 2 de toxicidade aguda GU.

**Tabela 4.** Toxicidade Aguda GU

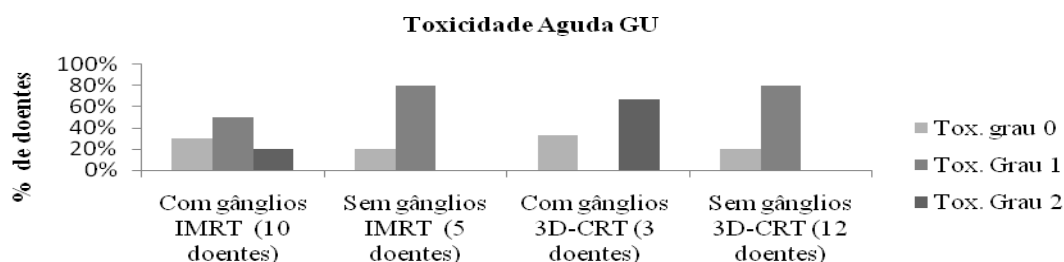
	IMRT % (nº) de doentes	3D-CRT % (nº) de doentes
Grau 0	26,7% (4)	40% (6)
Grau 1	60% (9)	26,7% (4)
Grau 2	13,3% (2)	33,3% (5)
Grau >2	0%	0%

Dos dez doentes que fizeram IMRT e irradiaram gânglios pélvicos, 50% (cinco doentes) tiveram toxicidade GU grau 1, 20% (dois doentes) tiveram toxicidade grau 2 e 30% (três doentes) não tiveram toxicidade GU.

Dos cinco doentes tratados com IMRT sem irradiação dos campos pélvicos, 80% (quatro doentes) tiveram toxicidade grau 1 e 20% (um doente) não apresentaram toxicidade GU.

Quanto aos doentes tratados com 3D-CRT que irradiaram os gânglios pélvicos, 66,7% (dois doentes) tiveram toxicidade grau 2 e 33,3% (um doente) não tiveram toxicidade GU.

Entre os 12 doentes que foram tratados com 3D-CRT e não fizeram irradiação dos gânglios pélvicos 33,3% (quatro doentes) tiveram toxicidade grau 1, 25% (três doentes) tiveram toxicidade GU grau 2 e 41,7% (cinco doentes) não tiveram toxicidade GU.



**Gráfico 3.** Toxicidade Aguda GU nos diferentes grupos que irradiaram ou não gânglios pélvicos

### 3.4 Toxicidade aguda Dermatológica classificada de acordo com a CTCAE

No total dos doentes da amostra apenas seis doentes tiveram reacções cutâneas.

Nenhum doente apresentou toxicidade dermatológica de grau superior a dois. 6,7% (um doente) dos doentes tratados com IMRT, tiveram toxicidade dermatológica grau 1, enquanto que entre os doentes tratados com 3D-CRT, 20% (três doentes) tiveram toxicidade dermatológica grau 1 e 13,3% (dois doentes) tiveram toxicidade dermatológica grau 2.

**Tabela 5.** Toxicidade Dermatológica

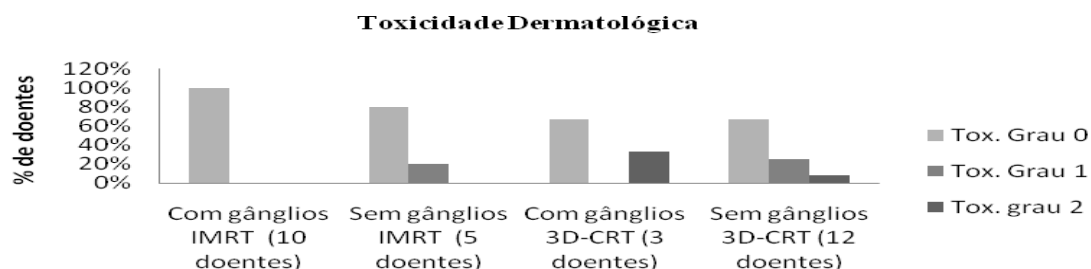
	IMRT % (nº) de doentes	3D-CRT % (nº) de doentes
Grau 0	93,3% (14)	40% (10)
Grau 1	6,7% (1)	20% (3)
Grau 2	0%	13,3% (2)
Grau >2	0%	0%

Dos dez doentes que fizeram IMRT e irradiaram gânglios pélvicos nenhum doente desenvolveu toxicidade dermatológica.

Entre os cinco doentes tratados com IMRT que não fizeram irradiação dos campos pélvicos, 20% (um doente) tiveram toxicidade grau 1 e 80% (quatro doentes) não apresentaram toxicidade dermatológica.

Dos três doentes tratados com 3D-CRT que irradiaram os gânglios pélvicos, 8,3% (um doente) (doente) desenvolveram toxicidade dermatológica de grau 2, os restantes 66,7% (dois doentes) não desenvolveram toxicidade dermatológica.

Entre os 12 doentes que foram tratados com 3D-CRT e não fizeram irradiação dos gânglios pélvicos, 25% (três doentes) tiveram toxicidade grau 1, 8,3% (um doente) tiveram toxicidade grau 2 e 66,7% (oito doentes) não tiveram toxicidade dermatológica.



**Gráfico 4-** Toxicidade Aguda Dermatológica nos diferentes grupos que irradiaram ou não gânglios pélvicos

#### 4. Discussão de Resultados

Neste trabalho realizamos a análise retrospectiva da toxicidade aguda de 30 doentes tratados com RT radical, 15 dos quais através da técnica 3D-CRT e outros 15 com a técnica IMRT.

Entre os efeitos agudos da RT no carcinoma da Próstata, estudamos a toxicidade GI, GU e Dermatológica.

Não foram encontrados resultados estatisticamente significativos entre as duas técnicas, razão que atribuímos possivelmente ao limitado tamanho da amostra.

Na globalidade (Figura 1) os efeitos agudos GI, tiveram a mesma incidência, existindo 60 % de doentes que vivenciaram estes sintomas em ambas as técnicas. Embora a percentagem de doentes que tiveram toxicidade GI seja a mesma nas duas técnicas, com a 3D-CRT observou-se maior severidade. Apenas dois doentes (13,3%) tiveram toxicidade GI de grau 2 com a IMRT, enquanto que com a 3D-CRT cinco doentes (33,3%) desenvolveram o mesmo grau de toxicidade.

É ainda de salientar que a toxicidade de grau 2 com a IMRT surgiu no grupo de doentes que foi submetido a irradiação pélvica (Figura 2).

Relativamente à toxicidade GU esta foi ligeiramente superior nos doentes tratados com IMRT (73,3% para 60%). Embora esta maior incidência de efeitos GU com a IMRT, não fosse esperada, Zelefsky et al (2008a) no seu estudo observou que 37% dos doentes desenvolveram sintomas agudos GU com IMRT e 22% desenvolveram os mesmos sintomas com 3D-CRT.

Para ambas as toxicidades avaliadas, GU, GI a gravidade verificada foi maior no grupo tratado com 3D-CRT (13,3% e 33, 3% para IMRT e 3D-CRT, respectivamente). Salienta-se que a toxicidade GU de grau 2 apenas foi verificada em doentes sujeitos a irradiação pélvica (Figura 3).

Sendo a amostra deste estudo aleatória, no que diz respeito á inclusão ou não de gânglios pélvicos no campo de tratamento, notou-se uma grande discrepância entre o número de doentes que foram sujeitos a irradiação pélvica com IMRT (dez doentes), e o número de doentes que irradiaram igualmente gânglios pélvicos com 3D-CRT (três doentes). Este aspecto pode justificar o facto de a IMRT não apresentar uma evidente superioridade relativamente á técnica 3D-CRT na redução da toxicidade aguda GI e GU, tal como se previa pela literatura.

Nos diversos estudos observados, os resultados de toxicidade aguda GU e GI são geralmente favoráveis á IMRT, embora muitos destes não apresentem diferenças estatisticamente significativas.

Até a data, vários ensaios clínicos que avaliam a toxicidade aguda da RT em carcinomas de próstata encontram-se descritos na literatura, contudo é difícil a comparação entre os mesmos pois estes diferem tanto nas características do grupo dos doentes, como no tipo de tratamento ao qual são sujeitos (técnica, dose, área irradiada, terapias concomitantes...) e ainda na forma como avaliam a toxicidade.

Com o surgimento da 3D-CRT, vários estudos foram realizados com o intuito de analisar se esta técnica diminuí a toxicidade dos tecidos saudáveis relativamente a técnicas convencionais (RT não conformacionada). Koper et al (1999) comparou a toxicidade aguda em 266 pacientes tratados com 3D-CRT ou RT convencional, com 66 Gy de dose total. Os doentes tratados com 3D-CRT diminuíram os sintomas anais, contudo a toxicidade rectal/ bexiga mantiveram-se inalteradas.

Outros estudos avaliaram o potencial da IMRT na diminuição dos efeitos secundários do tratamento. Coot et al (2009) estudou a toxicidade GU e GI com regimes de IMRT hipofracionada (3Gy/fracção) e demonstrou que este regime de tratamento é bem tolerado não existindo toxicidades aguda de grau maior que 2 (classificação RTGO).

Outros estudos, tal como o nosso compararam a toxicidade obtida com a IMRT e a 3D-CRT.

Zelefsky et al (2008a) reporta dados de toxicidade GI e GU em 1571 doentes com estadio clínico T<sub>1</sub>-T<sub>3</sub>, tratados com 3D-CRT ou IMRT para uma dose total compreendida entre 66 e 81 Gy. Para classificar a toxicidade foi usado a CTCAE versão 3. Neste estudo os sintomas urinários agudos foram mais comuns que os sintomas rectais existindo 16% de doentes que desenvolveram toxicidade GU de grau superior a 2. Os sintomas agudos GI surgiram em 1% e 3%, dos doentes tratados com IMRT e 3D-CRT respectivamente. Os sintomas agudos GU foram mais frequentes entre homens mais jovens tratados com IMRT que receberam 81 Gy do que em doentes tratados com 3D-CRT com doses mais baixas (37% vs 22%, p=0,001).

Outro estudo anterior Zelefsky e tal (2000b) reporta dados de toxicidade GI e GU aguda e tardia em doentes com estadio clínico T<sub>1c</sub>-T<sub>3</sub> que receberam altas doses de radiação (81 Gy). Foi avaliada a toxicidade

em 232 doentes, 61 tratados com 3D-CRT e 171 com IMRT, segundo os critérios RTOG. A IMRT demonstrou reduzir os volumes do recto e bexiga irradiados, as taxas de toxicidade rectal, bem como o risco de hemorragias tardias. No entanto, os dados de toxicidade aguda não apresentam diferenças significativas nos dois grupos.

Por outro lado, Teh et al (2002) encontraram diferenças significativas ( $p=0,001$ , teste  $X^2$ ) entre as toxicidades GU e GI de grau 0,1 e 2 (classificação RTOG) entre a IMRT e o 3D-CRT, evidenciando redução de toxicidade com a IMRT. Também neste estudo a toxicidade grave foi muito baixa. Neste caso foram avaliados 107 doentes, 30 tratados com 3D-CRT e 77 com IMRT que receberam uma média 75,7Gy e 78Gy respectivamente.

A tabela seguinte resume os dados de alguns estudos que avaliaram a toxicidade no cancro de próstata com IMRT e 3D-CRT.

**Tabela 6. Comparação da Toxicidade Aguda em diferentes estudos**

Autor/ estudo	Nº de doentes	Dose Prescrita	Classificação Toxicidade	Técnica	% de doentes com toxicidade aguda GI			% de doentes com toxicidade aguda GU		
					Grau 1	Grau 2	Grau 3-4	Grau 1	Grau 2	Grau 3-4
<b>Koper et al (1999)</b>	129	66Gy	EORT/RTOG	3D-CRT	63%	19%	0%	45%	16%	2%
		57Gy		IMRT	27%		32%			
<b>Coot et al (2009)</b>	60	60Gy	RTOG	(hipofracção)	9.5%	15%	0%	26%	10%	0%
<b>Zelevsky et al (2008)</b>	1571	66-81Gy	CTCAE	3D-CRT	3%		(apenas 1% Grau $\geq$ 2)	22%		(16% Grau $\geq$ 2)
				IMRT	1%		37%			
<b>Zelevsky et al (2002)</b>	61	81Gy	RTOG	3D-CRT	46%	15%	0%	46%	42%	2%
	171			IMRT	33%	12%	0%	46%	36%	0,5%
<b>Teh et al (2002)</b>	30	Média 75,7Gy	RTOG	3D-CRT	56,7%	30%	6,7%	13,3%	66,7%	3,3%
	77	78Gy		IMRT	38%	35%	0%	11%	6%	0%
<b>Presente estudo</b>	30	72-74Gy	CTCAE	3D-CRT	26,7%	33,3%	0%	26,7%	33,3%	0%
				IMRT	46,7%	13,3%	0%	60%	13,3%	0%

Baseada na tabela apresentada por Perez et al (2010).

Através da análise de todos estes estudos podemos dizer que a maioria relata dados de toxicidades grave (Grau > 2) muito baixos ou mesmo inexistentes o que está de acordo com os resultados deste trabalho pois não foi encontrada nenhum tipo de toxicidade de grau superior a 2.

Como podemos constatar nos estudos acima apresentados a Toxicidade Dermatológica não é frequentemente analisada. Dada a sua baixa incidência com o surgimento de técnicas conformadas como o 3D-CRT, esta deixou de assumir um papel relevante no desenvolver de toxicidade aguda nesta patologia. No entanto, no nosso trabalho observamos a ocorrência de toxicidade Dermatológica em 20 % (seis doentes) dos 30 doentes e portanto achamos que esta assumia um papel pertinente para avaliação da toxicidade aguda. Destes seis doentes que tiveram toxicidade dermatológica apenas um foi tratado com IMRT.

#### 4.1 Limitações do Estudo:

Sendo a IMRT uma técnica existente apenas no HSJ na cidade do Porto e dado estar implementada no serviço de RT, deste hospital somente desde 2006, a proporção de doentes, com carcinoma da Próstata, tratados com esta técnica é substancialmente menor que a proporção de doentes que realizaram 3D-CRT. Desta forma para obtermos o mesmo número de doentes em ambas as técnicas foi necessário um maior período de recrutamento de doentes. Ainda assim trata-se de uma amostragem pequena, não se tendo obtido resultados estatisticamente significativos.

Uma outra limitação deste trabalho foi o facto de este se tratar de um estudo retrospectivo, e por isso não nos ter sido possível esmiuçar mais os sintomas de cada doente. A este facto acresce a dificuldade destes terem sido analisados com base em registos clínicos, dos respectivos processos. Por sua vez, dado que a maioria dos doentes da nossa amostra apresentavam seguimento noutra instituição, tivemos que cingir o nosso trabalho ao estudo dos doentes até a data do tratamento.

## 6. CONCLUSÕES

Como principais conclusões obtidas neste trabalho, podemos salientar a inexistência de efeitos secundários agudos de elevada gravidade (grau 3 e 4) nos nossos doentes, o que está de acordo com os dados descritos na literatura.

Apesar de não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas para a toxicidade aguda entre a IMRT e a 3D-CRT, os resultados deste trabalho parecem indicar uma incidência aumentada de toxicidade grau 2, nos doentes que foram submetidos a irradiação pélvica.

Como o número de doentes que irradiaram gânglios não é de todo equiparável nas duas técnicas, sendo superior nos doentes submetidos a IMRT, este poderá ser um factor confundidor a ter em conta, quando se observa por exemplo, que a IMRT demonstrou percentagens superiores de toxicidade GI e GU, comparativamente com a 3D-CRT. É de salientar contudo que a IMRT evidenciou melhores resultados relativamente a reacções dermatológicas ocorridas.

## 8. REFERENCES

- Coote, J. H., P. Wylie, J., Cowan, R. A., P. Logue, J. P., Swindell, S., & Livsey, J. E. (2009). Hypofractionated Intensity-Modulated Radiotherapy For Carcinoma Of The Prostate: Analysis Of Toxicity. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 1121-1127.
- M. Koper, P. C., Stroom, J. C., Putten, W. L., Korevaar, G. A., M. Heijmen, B. J., Arendjanwijnmaalen, et al. (1999). Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 727-734.
- Oliveira, A., G, I. M., Pereira, M., & Soares, P. (2005). Radioterapia no Cancro da Próstata. *Acta Urológica* , 17-25.
- Pervez, N., Small, C., Mackenzie, M., Yee, D., Parliament, M., Ghosh, S., et al. (2010). Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated Intensity-Modulated. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 57-64.
- Teh, B. S., Mai, W.-Y., Grant, W. H., Chiu, J. K., Lu, H. H., Carpenter, L. S., et al. (2002). Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) Decreases Treatment-Related Morbidity and Potentially Enhances Tumor Control. *Cancer Investigation* , 437-451.
- Zelevsky M.J, E. J. (2008). Incidence of late rectal and urinary toxicities after Three-dimensional Conformal Radiotherapy and Intensity-Modulated Radiotherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* , 1124-1129.
- Zelevsky, M. J., Fuks, Z., Happersett, L., Lee, H. J., Ling, C. C., Chandra M. Burman, M. H., et al. (2000). Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* , 241-249.