

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ UREÑA
UNPHU

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA

RADIOTERAPIA EXTERNA HIPOFRACCIONADA EN CÁNCER DE PRÓSTATA, REVISIÓN
Y SEGUIMIENTO DURANTE EL PERÍODO 2016-2022



TRABAJO DE GRADO PRESENTADO POR MARÍA ALTAGRACIA VASQUEZ REYES PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE DOCTORA ONCÓLOGA RADIOTERAPEUTA
REVISIÓN BILIOGRÁFICA SOBRE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA MANEJADOS CON
RADIOTERAPIA EXTERNA HIPOFRACCIONADA, CON VISTA Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES TRATADOS
MEDIANTE HIPOFRACCIONAMIENTO MODERADO Y EXTREMO EN EL INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER
ROSA EMILIA SÁNCHEZ PÉREZ DE TAVARES Y CDD RADIOTERAPIA CLÍNICA ABREU

SANTO DOMINGO, DISTRITO NACIONAL, REPÚBLICA DOMINICANA
SEPTIEMBRE 2022

Índice

1. Introducción
2. Desarrollo
 - 2.1 Cáncer de próstata
 - 2.2 Epidemiología
 - 2.2.1 Tasa en incidencia
 - 2.2.2 Tendencia en mortalidad
 - 2.3 Estadíaaje
 - 2.6 Principios de imágenes
 - 2.7 Historia y bases radiobiológicas del fraccionamiento de dosis en radioterapia
 - 2.8 Relación entre control tumoral y la dosis administrada por fracción
 - 2.9.1 Sensibilidad de los órganos de riesgo ante el fraccionamiento en radioterapia
 - 2.10 Radio terapéutico del hipofraccionamiento; evidencia clínicas y sus limitaciones
 - 2.11 Hipofraccionameinto moderado
 - 2.12 Hipofraccionamiento extremo
 - 2.13 SBRT de recate en cáncer de próstata recurrente
- 3 Conclusión
- 4 Referencias
- 5 Anexos
 - 5.1 Table 1. Estratificación cáncer de próstata
 - 5.2.2 Figura 1. Sobrevida libre de falla bioquímica, radioterapia hipofraccionada versus radioterapia estándar
 - 5.3 Figura 2. Sobrevida libre da muerte por cáncer de próstata
 - 5.4 Figura 3. A) Toxicidad genitourinaria tardía \geq grado 2, (B) toxicidad gastrointestinal \geq grado 2
 - 5.5 Table 2. Radioterapia estereotáxica: reporte del TG101
 - 5.6 Figura 4. Meta análisis en supervivencia libre de falla bioquímica.
 - 5.7 Figura 5. meta análisis de sobrevida libre de fala bioquímica

5.8 Figura 6. Meta regresión modelando el impacto en aumento de dosis con radioterapia estereotáxica en (A) toxicidad genitourinaria tardía y (B) toxicidad gastrointestinal tardía.

1. Introducción

El cáncer de próstata continúa siendo una de las principales neoplasias en hombres, en especial en hombres raza negra y occidental.

Las opciones estándares para el tratamiento local en cáncer de próstata son las prostatectomías radicales, braquiterapia (implantación de semillas o alta tasa intersticial), y escalación de dosis mediante radioterapia externa aplicadas en esquema de dosis en fracciones convencionales en un exhaustivo tiempo total de tratamiento:

La administración de radiación ionizante a través de técnicas de altas dosis conformadas juegan un rol vital en el manejo del cáncer de próstata localizado. Radioterapia externa mediante fotones y protones son efectivas con entrega de altas dosis con mayor conformación de dosis, conservando similar y aceptable control bioquímico, así como efectos secundarios y/o toxicidades. Idealmente debe ser requerida la implementación de ciertas medidas que nos garanticen disminución de incertidumbre entre los posibles movimientos fisiológicos internos, así como los externos mediante inmovilizadores y referentes de imágenes para localización del volumen blanco a irradiar; técnicas de imagen (radioterapia guiada por imágenes utilizando CT, ultrasonidos, implantes fiduciales o tracking electromagnético del volumen blanco. Podrían ser útil balones endorrectales para aumentar la inmovilización prostática. Espaciadores rectales biodegradables y biocompatibles, como implantes entre la próstata y el recto para fines de disminuir irradiación rectal en pacientes que son sometidos a altas dosis de radioterapia convencional, como es el caso de hipofraccionamiento, tanto moderado como extremo.

Durante las últimas década, la irradiación de órganos de riesgo con la más reciente tecnología y mayores conocimientos sobre la radiobiología, El regimen de hipofraccionamiento parece estar asociado con excelentes resultados y toxicidad similar a la observada en esquemas convencionales.

Varios esquemas de fraccionamientos y regímenes de dosis pueden ser considerados dependiendo del escenario clínico. El escalamiento de dosis ha demostrado aumentar el control bioquímico en pacientes riesgo intermedio y alto. La radioterapia estereotáxica extra craneal (SBRT) es aceptable en práctica con tecnología apropiada y expertise humana (médica y física). Puede también ser considerada en pacientes con metastásis limitadas en región vertebral y para vertebral cuando se busca la ablación tumoral (impidiendo fracturas, invasión tumoral a los nervios espinales o vertebral). En pacientes oligoprogresivos con la finalidad de aumentar la supervivencia libre de progresión. En pacientes sintomáticos donde la lesión surge en o inmediatamente adyacente a estructuras previamente irradiadas.

2. DESARROLLO

2.1 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia más diagnosticada en la población masculina en el mundo occidental. Un estimado de 268,490 nuevos casos de cáncer de próstata podrían ser diagnosticados en estados unidos en este año 2022, contabilizando al menos 26% de nuevos casos en hombres. Investigadores estiman que esta patología podrían reportar un 10.7% en mortalidad masculina, representando 34,500 muertes en el 2022.

2.2 Epidemiología

La incidencia de cáncer de próstata es 73% más alta en hombres negros no hispanos que en hombres blancos no hispanos por razones que siguen sin estar claramente identificadas.

2.2.1 Tasa en incidencia

Las tasas en incidencia del cáncer prostático reflejan cambios en gran medida en cuanto a la detección con el análisis de antígeno prostático específico (PSA), el cual representa, junto a la evaluación endo rectal, una herramienta fundamental en la detección de la enfermedad en etapa localizada. Después de declinar a finales de la década del 2000 y principios de la década del 2010, debido a cambios en las pautas de detección, seguido de menos pruebas de PSA, las tasas de 2014 a 2018 fueron estables en general y para la enfermedad en etapa localizada, pero aumentó en un 4% a 6% anual para los cánceres en etapa avanzada.

2.2.2 Tendencia en mortalidad

Las tasas en mortalidad por cáncer de próstata disminuyeron aproximadamente a la mitad desde mediados de la década de 1990 hasta mediados de la década de 2010,

debido a detecciones más temprana a través de pruebas de PSA y avances en las diferentes modalidades de tratamiento. Sin embargo, la caída se ha ralentizado en los últimos años, probablemente reflejando el aumento en los diagnósticos en etapas distantes; de 2015-2019 la tasa disminuyó un 0,6% anual.

2.3 Estadiaje

Estratificación inicial y estadiaje en cáncer de próstata clínicamente localizado (*tabla 1*).

En pacientes clasificados como muy bajo riesgo, bajo riesgo e intermedio favorable, con expectativa de vida de ≤ 5 años no están indicados los estudios complementarios de imágenes, y el tratamiento es retrasado hasta la aparición de síntomas.

Desde el 2014 contamos con el sistema de clasificación llevado a cabo por la sociedad internacional de urología y patología para el cáncer de próstata (ISUP);

- Grupo grado 1: Gleason ≤ 6 ; sólo glándulas bien formadas individualmente discretas
- Grupo grado 2; Gleason $3+4=7$, glándulas predominantemente bien formadas con menos componente de malformación/fusionado/cribiforme
- Grupo grado 3; Gleason $4+3=7$, predominantemente mal formada/fusionada,cribiforme, con menos componente de glándulas bien formadas
- Grupo grado 4; Gleason $4+4=8$, $3+5=8$, $5+3=8$. Sólo glándulas pobremente formadas/fusionadas/cribriformes; o Glándulas predominantemente bien formadas y componente menor
- Grupo grado 5; Gleason 9-10, ausencia de formación glandular o con necrosis, con o sin pobremente formadas/fusionadas/cribriformes.

Los tratamientos para el cáncer de próstata tienen riesgos y efectos adversos que deben ser considerados en el contexto del riesgo de la enfermedad planteada. El estatus o información base en función urinaria, sexual e intestinal están fuertemente asociadas con los resultados funcionales entre los pacientes que reciben tratamiento,

por lo que es importante medir y cuantificar estas funciones, preferiblemente bajo la utilización de resultados de cronogramas estandarizados (eg, EPIC-26). En la toma de decisiones compartidas en el manejo inicial del cáncer de próstata localizado debe constar una explicación detallada de los potenciales beneficios y daños en cada opción de tratamiento, detalles sobre posibilidad de cura, recurrencia, progresión de la enfermedad y mortalidad cáncer específica en cada opción de manejo, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad y riesgos competentes. Importante información sobre el impacto en la calidad de vida con la conducta planteada, es vital que el paciente sea parte integral de esta toma de decisión en cuanto al manejo terapéutico a elegir y ejecutar.

Exámenes germinales son recomendados en pacientes con historia de cáncer prostático en los siguientes escenarios:

- Enfermedad, estadio o riesgo alto (diagnosticado a cualquier edad)
 - Metastásico, regional (ganglionar positivo), muy alto riesgo o alto riesgo localizado
- Historia familiar y ancestral
- ❖ ≥ 1 primer, segunda o tercera generación con:
 - Cáncer de mama ≤ 50 años y masculino a cualquier edad, al igual que ovárico
 - Cáncer pancreático exócrino a cualquier edad
 - Cáncer de próstata metastásico, regional, muy alto riesgo o alto riesgo a cualquier edad
- ❖ ≥ 1 familiar de primer grado (padre o hermano) con:
 - Cáncer de próstata a los 60 años
- ❖ ≥ 2 familiares de primer, segundo o tercer grado con:
 - Cáncer de mama cualquier edad
 - Cáncer de próstata a cualquier edad
 - ≥ 3 familiares de primer o segundo grado con:

- Antecedentes familiares conocidos de mutación de riesgo de cáncer familiar (variantes patogénicas/probablemente patogénicas), especialmente en: BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM
- Descendencia judía
- Historia personal de cáncer de mama

Las pruebas de línea germinal se pueden considerar en pacientes con antecedentes personales de cáncer de próstata en los siguientes escenarios:

- ❖ Por características del tumor respecto al cáncer prostático (diagnosticado a cualquier edad)
 - Riesgo intermedio con histología intraductal/cribiforme
 - Por cáncer de próstata y cualquier antecedente previo de páncreas exócrino, colorectal, gástrico, melanoma, tracto urotelial superior, glioblastoma, tracto biliar e intestino delgado.

2.6 Principios de imágenes

Estudios de imágenes son realizados para la detección y caracterización de la enfermedad, para la selección de tratamiento o guiar hacia cambios durante el manejo. Estas técnicas de imagen pueden ser evaluadas anatómicamente o a través de parámetros. Dentro de las técnicas de imágenes anatómicas contamos con radiografías, ultrasonidos, tomografías y resonancias magnéticas. Las técnicas de imágenes funcionales incluyen scan ósea, tomografía por emisión de positrones (PET CT) y técnicas avanzadas de resonancia magnética, como espectroscopía e imagen por difusión de peso.

Las imágenes deben estar basadas según el riesgo individualizado, edad, Gleason, PSA y estatus de salud en general. El scan óseo rara vez es positivo en pacientes asintomáticos con PSA < 10. El riesgo relativo para metástasis óseas o muerte aumenta a medida que el PSADT disminuye. Scan óseo deben ser realizados con mayor frecuencia cuando PSADT ≤ 8 meses, donde parece haber un punto de inflexión.

Las radiografías simples convencionales son de utilidad ante evaluaciones en regiones sintomáticas a nivel del esqueleto. Sin embargo, podrían no ser apropiadas para detectar lesiones óseas en un 50%.

TAC y RM pueden ser más útil en evaluación de riesgo de fracturas, permitiendo evaluación más precisa de la cortical que los Rx simples podrían oscurecer en afectación de lesiones osteoblásticas.

El ultrasonido mediante ondas de alta frecuencia, provee información anatómica estándar. útil en cuanto a información del sistema vascular, endorectal para guía en toma de biopsias.

El scan óseo se refiere al tecnecio 99 convencional, el cual es absorbido por el organismo administrado, va girando y mediante imagen 3D planar, en una gamma cámara, emite imagen con la emisión de un fotón único. Indicado rutinariamente en pacientes alto riesgo, post prostatectomía ante falla en PSA indetectable, aumento de PSA en dos o más evaluaciones consecutivas. También es de suma ayuda en pacientes con metastásis óseas ya diagnósticadas para valorar respuesta y beneficio clínico terapéutico. Sin embargo, la aparición de lesiones nuevas al comparar con scan óseos anteriores no necesariamente podría corresponder con progresión a nivel óseo. Ante descenso de niveles de PSA y disminución de síntomas en áreas afectadas, estas lesiones nuevas podrían relacionarse con destello gammagráfico o reacción de cura o respuesta osteoblástica. Por esta razón debe ser realizado un control en un lapso de tiempo aproximado de 8-12 semanas para distinguir entre reacción de llamada versus progresión de la enfermedad.

El destello gammagráfico es común, particularmente al iniciar la utilización de bloqueo hormonal, y podría ser observado cerca de la mitad de los pacientes tratados con nuevos agentes; enzalutamida y abiraterona. Similar fenómeno podría existir en otras modalidades de imágenes como CT o PET CT. Con F-18 piflufolasto PSMA, galio 68-PSMA-11, FLUORURO DE SODIO F-18, Colina C-11, o flucicolina F-18 pueden ser considerados en resultados equívocos en escáneres iniciales.

Tomografía computarizada provee alto nivel de información anatómica y permite detectar macroscópica extensión de enfermedad extracapsular, metastásis linfática y/o visceral. Generalmente no es suficiente para evaluar la glándula prostática. Idóneamente bajo la utilización de contraste endovenoso siempre que no esté contraindicado por alguna disfunción orgánica en el paciente. Se requiere de la optimización de las adquisiciones de imágenes para garantizar mejores resultados y disminuir dosis de irradiación a los pacientes durante su realización.

La resonancia magnética provee mayor resolución en cuanto a tejido de glándula prostática, uretra, bulbo peniano, recto y piso pélvico, mediante alto contraste y caracterización tisular. La adquisición de imagen multiparamétrica, multi planar y métodos computacionales avanzados para evaluación funcional.

Tomografía por emisión de positrones (PET PSMA) hace mención a un desarrollo farmacéutico específico para la captación en la superficie de células prostáticas. La síntesis de Ga-68 PSMA-11 requiere que el ligando de PSMA-11 sea etiquetado con Ga-68 de un generador o ciclotrón. Dos kits comerciales para realizar esto en farmacias nucleares han sido aprobados por la FDA. C-11 colina o F-18 fluciclovina PET/CT o PET/MRI pueden utilizarse para detección de enfermedad recurrente de bajo volumen en tejidos blandos y en huesos. Los estudios sugieren en F-18 piflufolastat PSMA o Ga-68 PSMA-11 Las imágenes PET tienen una mayor sensibilidad que la colina C-11 o F-18 PET con fluciclovina, especialmente a niveles muy bajos de PSA. Debido a la mayor sensibilidad y especificidad de los marcadores PET PSMA para detectar enfermedad micrometastásica en comparación con imágenes convencionales (CT, MRI) tanto en la estadificación inicial como recurrencia bioquímica, el panel no considera que imágenes de métodos convencionales sea un requisito previo para estudio PET-PSMA, y que PSMA PET/CT o PSMA-PET/MRI pueden ser igualmente efectivos.

Confirmación histológica de afectación detectada por imagen radiográfica o PET es recomendada siempre que sea factible debido a la presencia de falsos positivos. Aunque existen falsos positivos, la literatura sugiere que estos se ven superados por el

aumento de verdaderos positivos detectados por PET en relación a imágenes convencionales. Para reducir tasa de falsos positivos, los médicos deben considerar la intensidad de la captación de PET-PSMA y hallazgos de TC correlativos en la interpretación de exploraciones. Varios sistemas de notificación han sido propuesto, pero no han sido validado o ampliamente utilizados. Las imágenes de PSMA deben ser realizadas previo inicio la ADT, ya que la hormonoterapia puede afectar la sensibilidad de detección. Alta variabilidad entre equipos PET/CT o PET/MRI, protocolos, interpretación e instituciones plantean desafíos para su aplicación e interpretación.

Cuando los pacientes con peor pronóstico pasan de un grupo de riesgo a un grupo de mayor riesgo, el resultado promedio de ambos grupos de riesgos mejorarán, incluso si el tratamiento no tiene impacto en la enfermedad. Este fenómeno se conoce como el efecto *Will Rogers*, en el que los resultados mejorados de ambos grupos podrían atribuirse falsamente a la mejora en el tratamiento, sino que se debe sólo a la mejoría en asignación de grupos de riesgo.

F-18 fluorodesoxiglucosa (FDG) PET/CT No debe ser utilizado rutinariamente para la estadificación del cáncer de próstata, ya que los datos son limitados en este grupo de Pacientes.

La radioterapia radical o curativa ha sido durante decadas tradicionalmente administrada con esquemas de fraccionamientos convencionales, utilizando dosis diarias de 1.8 Gy – 2.0 Gy, para un total de dosis de 74-79.2 Gy. El esquema de dosis por fraccion está basado en la presunta sensibilidad relativa del tejido normal y tumoral, deducido de la radiobiología, la cual es la ciencia encargada de estudiar el comportamiento celular ante los efectos producidos a través de las radiaciones ionizantes en el organismo humano. Basado en esto existe una demarcacion de un daño letal, descrito como alfa α y daño sub letal; beta β .

Durante las últimas decadas los datos clínicos experimentales sugieren un radio α/β bajo para el cáncer de próstata, asumiendo esta asunción como cierta, representa una oportunidad única para explorar la ventana terapéutica con esquemas de radioterapia

hipofraccionada, especialmente en el caso del α/β del cáncer de próstata que es inferior para la tasa de complicaciones rectales.

El aumento de conformación de dosis permitiendo restricción de los órganos sanos con las actuales tecnologías y mayor conocimiento sobre la radiobiología del cáncer de próstata ha provocado un número de hipofraccionamiento moderado y extremo, utilizando diferentes esquemas de fraccionamientos con el objetivo de explorar resultados y toxicidades de regímenes cortos.

El hipofraccionamiento parece estar asociado con excelentes resultados, similares a los observados en los cursos de fraccionamientos convencionales, a pesar de las diferentes variables relativas a diferentes distribuciones en categorías de riesgo o entrega de privación androgénica en ensayos. Sin embargo el seguimiento relativamente corto y naturaleza de una rama de estos reportes no permite ninguna comparación significativa con los regímenes convencionales.

Seis ensayos randomizados de hipofraccionamiento moderado han sido publicados. A pesar de resultados similares en entre estos diferentes fraccionamientos, dos de estos estudios han sido realizados mediante utilización de técnica 2D, que hoy en día son considerados como insuficientes en las dosis que en este entonces eran administradas por limitaciones de la cobertura total del volumen blanco y la restricción de los tejidos sanos circundantes a este volumen objetivo.

Uno de los ensayos más recientes, reportan una tasa de toxicidad equivalente a dos años. Otros tres ensayos muestran resultados similares en control bioquímico entre el régimen corto y el estándar. Solo un ensayo ha sido suficiente en seguimiento para confirmar la equivalencia en el tiempo acerca de control bioquímico, control local, sobrevida global, falla a distancia y sobrevida enfermedad específica. Los resultados sugieren que el tratamiento bajo esquema hipofraccionado no aumenta la tasa de toxicidades ni disminuye los resultados clínicos

2.7 Historia y bases radiobiológicas del fraccionamiento de dosis en radioterapia

El fraccionamiento de dosis en radioterapia originalmente fue basado en estudios clínicos sistemáticos franceses, en especial por Regaud en los años 1920, enfocados principalmente en neoplasias de cabeza y cuello, basado en criterios de esquema de tratamientos que provean mejor control local y toxicidades con complicaciones inaceptables en órganos de tejidos sanos.

Tradicionalmente el fraccionamiento causa cúmulo de daño al ADN, provocando posterior apoptosis, catástrofe mitótica, o senescencia. Una baja tasa de proliferación resulta en una alta habilidad de reparación del daño a la radiación en el tiempo.

Desde 1930, el fraccionamiento diario durante 4-6 semanas ha sido generalmente aceptado para proporcionar mejores resultados en los tratamientos. Menores modificaciones han sido realizadas dependiendo de sub tipos histológicos y sensibilidad a los efectos radiantes de los órganos vecinos sanos (órganos de riesgo). Entre las publicaciones que han modificado este enfoque radicalmente se encuentra la de Withers (1975, 1985), bajo la identificación de cuatro procesos biológicos, los cuales toman lugar durante el intervalo entre fracciones de dosis, determinando así la respuesta total al tratamiento en cuanto al tumor y órganos en riesgo. Generalmente conocidos como las cuatro R del fraccionamiento en radioetrapia:

R1; Recuperación del daño sub letal a la radiación

R2; Reoxigenación

R3; Redistribución

R4; Repoblación

Mientras en R1 la recuperación desde el daño subletal a la radiación depende principalmente de la dosis por fracción, R2-4 depende del tiempo, la duración del intervalo entre fracciones y tiempo total de tratamiento. Fue aceptado como el factor más importante el descubrimiento del daño sub letal producido por la radiación, el cual fue demostrado por primera vez por *Elkind y Sutton* en 1960. Este paradigma

también condujo a la exhaustiva re evaluación del formalismo sobre el que describe la forma en curvas de supervivencia celular. Las antiguas fórmulas basadas en teorías blanco (target), han sido reemplazadas por el modelo lineal cuadrático originado desde el modelo de doble acción de la radiación de Rossi (1979). A pesar de este trasfondo teórico de cada formalismo, ninguno es verdaderamente sustentado bajo mecanismos radiobiológicos relacionados a la cura de tumores o daños agudos o tardíos a tejidos sanos. Sin embargo, la fórmula del modelo lineal cuadrático, debido al hecho de que su implementación es fácil de utilizar; siempre y cuando no esté demasiado estresado, es seguro.

2.8 Relación entre control tumoral y la dosis administrada por fracción

Estudios conducidos por Elkind y Sutton durante 1960 han demostrado que con cada dosis de radiación sucesiva en múltiples fracciones experimenta la disminución de supervivencia de células clonogénicas en una disminución exponencial de población celular. Considerando un curso de 30 fracciones en un 2 Gy de 50%, el efecto total de este tratamiento podría resultar en una supervivencia por fracción de 10^{-9} . Esto significa que si el tumor contiene un billón de células tumorales madres, sólo una célula en promedio podría sobrevivir, y de acuerdo a esta regla de estadística de Poisson, podría tener la probabilidad de control tumoral en un 37%. Por lo tanto, menores diferencias en supervivencia de fracciones de 2 Gy podrían resultar en mayores diferencias en probabilidad de curación. Estas consideraciones son razón para utilizar como criterio de sensibilidad tumoral el valor SF2, la supervivencia después de fracciones de 2 Gy. Durante una irradiación fraccionada, la supervivencia celular disminuye estrictamente de acuerdo a una curva de supervivencia exponencial con la pendiente definida por la fracción de supervivencia de la primera dosis, la forma exacta de la curva de supervivencia para dosis única es la desviación desde un exponencial definido por el hombro, el cual es usualmente determinado por un parámetro derivado desde la fórmula del modelo lineal cuadrático, el radio α/β . A menor radio α/β , mayor efecto dosis fracción dependiente.

Por lo tanto el α/β es generalmente usado como el más importante criterio de sensibilidad al fraccionamiento tanto en tejidos normales, como volúmenes tumorales. La única vía segura para determinar el radio de α/β en vitro, es por comparación de dosis isoefectiva dada en el fraccionamiento de la irradiación con diferentes dosis por fracción seguida de la ecuación propuesta por Withers et col. (1983).

Dentro de los factores de validez para el valor del α/β se encuentran la dosis por fracción, tamaño y grado tumoral, estadio clínico, criterio para el resultado de tratamiento, especificación de dosis, otros tratamientos, tiempo total de tratamientos. El valor del radio α/β desde el rango de 48 diferentes tumores experimentales, desde 1-35 Gy, con un valor medio de aproximadamente 10 Gy. Basado en este resumen, es generalmente recomendado que en caso de datos no específicos para la consideración de tumores particulares, un valor de α/β 10 Gy debe ser usado para estos tumores.

Radio α/β de cánceres humanos; dosis por fracción dependiente para cura en estos tumores, en particular cáncer de próstata

El número de investigaciones clínicas sobre este análisis es limitado. En cáncer de piel Troot et col. calcularon un valor de 10 Gy. Varios estudios en carcinoma de células escamosas de cáncer de cabeza y cuello reportaron resultados similares (Stuschke y Thames 1999), sin embargo hubo una variación considerable debido al hecho de que diferentes grupos tumorales difieren respecto al tamaño, distribución de dosis, y tiempo total de tratamiento.

Un análisis de datos recopilados de nueve instituciones, cerca de 5,000 pacientes tratados con cáncer de próstata con diferentes esquemas de radioterapia, conducido por Thames et col. (2010), probaron que el tiempo total de tratamiento es un factor determinante para los resultados oncológicos en radioterapia para bajo, intermedio y alto riesgo tratados con dosis de ≥ 70 Gy. El factor tiempo fue estimado a un equivalente de 0.24 Gy/día. Baumann et col. Incorporando el factor tiempo en el análisis del valor del α/β también corrige la ausencia de isoefectividad de los diferentes

esquemas utilizando una logística de dosis/respuesta con un γ -50 de un aumento del α/β cerrado de cero a 4 Gy.

Con respecto a los datos disponibles sobre el valor del α/β del cáncer de próstata, indica considerablemente ser bajo comparado con las entidades tumorales habituales, y podría ser asumida entre 3-4 Gy. Sin embargo resaltan Vogelius y Bentzen (2012) como figuras más relevantes, los cuales podríamos utilizar en discusiones de justificación radiobiológica de radioterapia hipofraccionada en cáncer de próstata.

2.9 Sensibilidad de los órganos de riesgo ante el fraccionamiento en radioterapia

La justificación radiológica del hipofraccionamiento en radioterapia está basada en la presunción de que la sensibilidad al fraccionamiento o radio α/β bajo del tejido neoplásico es inferior que las complicaciones de órganos sanos inevitables antes la exposición de altas dosis de radiación. En su trabajo seminal Brenner y Hall (1999) estiman un valor α/β para el tejido neoplásico próstata de 1.5 Gy y para complicaciones rectales de 5 Gy. Si este valor fuese correcto, no pudiesen existir futuras discusiones acerca de la base radiobiológica del cáncer de próstata. Pero existen dudas sobre esta validez. Uno de los órganos más críticos para establecer estas validaciones a considerar en la optimización de radioterapia en cáncer de próstata es el recto, recto-sigmoides, y canal anal. En la práctica clínica varias tablas son utilizadas con estimaciones mixtas de manifestaciones de daños ante la radiación. Estas tablas han sido desarrolladas por RTGO (radiotherapy oncology group) para comparar la severidad y tasa de complicaciones desde diferentes protocolos de tratamientos, sin embargo, estas son muy limitadas para investigar valor radiobiológico clínico como estimando un radio α/β (Trott et col. 2012). Cuatro diferentes tipos de síntomas podrían ser desarrolladas como efectos tardíos secundarios al daño de tejido sano en recto tras radioterapia en cáncer de próstata; sangrado rectal, urgencia/frecuencia, tenesmo e incontinencia rectal. Cada uno de estos síntomas pudiendo ser causados por distintos mecanismos patogénicos, cada uno también relacionados a una distribución de dosis distinta en recto. La severidad del sangrado trans rectal está relacionada a la dosis umbral excedida en pared rectal.

La urgencia y frecuencia son también relacionados con el área de la mucosa rectal, la cual desarrolla varias reacciones agudas severas. Sin embargo una distribución de dosis severa probablemente influencia severidad. La incontinencia rectal es un efecto, dependiente de la dosis de radiación al esfínter anal. Mientras que para telangiectasia, el α/β es bajo, pudiendo ser < 3 Gy, es superior para inflamación crónica causando fibrosis. La utilización de un valor único para los cuatro diferentes mecanismos radiobiológicos de potenciales complicaciones ano-rectales en radioterapia a cáncer de próstata, como ha sido en la justificación del hipofraccionamiento ciertamente inadecuada.

Varios resultados de estudios randomizados y no randomizados comparan el hipofraccionamiento y fraccionamiento convencional en radioterapia a estimar un valor de alfa/beta (Marzi et col. 2009, Tucker et col. 2011, Leborgne et col. 2012) todos concluyendo una estimación menor a la originalmente estimada por Brenner y Halla (1999). Esto probablemente debido a que todos esencialmente utilizaron el mismo enfoque, comparando incidencia de la escala de RTOG \geq grado 2. El límite de confiabilidad de estas estimaciones fueron altas, incluyendo el aceptado valor de α/β para el tejido prostático. El principio objetivo es prevenir el deterioro de la calidad de vida mediante complicaciones tardías (\geq grado 3). Sin embargo las complicaciones de esta severidad son raras ($<1\%$ de todos los pacientes, mientras que la tasa de complicaciones grado 2 es $<10\%$). Es por esta razón que las complicaciones de severidad moderada son utilizadas para el análisis esperando que la sensibilidad del fraccionamiento en toxicidades severas es la misma para complicaciones moderadas, pero no existe evidencia científica para sustentar esta suposición. Es obvio que la estimación directa en la sensibilidad de complicaciones rectales severas no pueden ser derivadas de datos únicos de ensayos clínicos, por varias razones enlistadas a continuación.

Existen pocos datos experimentales disponibles los cuales puedan ser útiles en esta tarea. Dubray y Thames (1994) analizaron los datos existentes desde experimentos en animales roedores, concluyendo un valor de radio α/β de 4-5 Gy, similar al valor

utilizado en la justificación de los esquemas de tratamiento hipofraccionado. Sin embargo Kummermehr y Trott (1994) reportaron mecanismos radiobiológicos muy diferentes. Estos advirtieron que los efectos en complicaciones tardías de órganos de riesgo podría no representar la respuesta del mismo componente tisular ante varios protocolos de tratamiento, pudiendo producir varios resultados inseguros. Un mayor factor en esta interacción de daño tisular agudo y tardío a órganos de riesgo está relacionado al proceso regenerativo como la repoblación, el cual depende crucialmente del tiempo total de tratamiento. Al combinar daño temprano y tardío del recto hacia la formulación de resultados clínicos (como podrían ser la telangiectasia, fibrosis, inflamación crónica) y que por lo tanto un aumento de complicaciones rectales post rádicas podrían reducirse ante una disminución del tiempo total de tratamiento. Sin embargo, además de la dosis por fracción y tiempo general de tratamiento, la distribución anatómica de la dosis de la pared rectal es otra, probablemente aún más determinante el tipo y severidad de complicaciones rectales. Aún no ha sido establecido un consenso sobre como delinear el recto y su pared, así como criterios de restricción de dosis para ser utilizadas de manera segura en histograma dosis/volumen.

2.10 Radio terapéutico del hipofraccionamiento; evidencia clínicas y sus limitaciones

La mayoría de los estudios concluyen que el cáncer de próstata es particularmente sensible a los cambios de dosis por fracción y que esto pudiese ser compatible con un α/β de <2 Gy. Partiendo de este valor la tasa de complicaciones tardías podrían ser muy bajas en tejidos sanos, para los cuales el valor de α/β generalmente recomendado es 3 Gy, siendo prometedor un aumento en el radio terapéutico desde el hipofraccionamiento. La asunción de un α/β de 1.5 ha sido la base para derivar que los esquemas isoefectivos/isotóxicos vistos con precaución.

Valdagni et col. (2005) iniciaron un ensayo clínico prospectivo, en el cual compararon dosis de 74 Gy en fracciones de 2 Gy con hiperfraccionamiento de 79 Gy en 2 fracciones al día de 1.2 Gy, completando el tiempo total de tratamiento. Los resultados

publicados hasta ahora a favor del enfoque hiperfraccionado. El hipofraccionamiento extremo sería propenso a desviaciones en estimación de α/β , desde adicional la validez del modelo lineal cuadrático, el cual ha sido cuestionado para dosis únicas >8 Gy.

Largo seguimiento con evaluación de toxicidad tardía son requeridos para verdaderamente juzgar que la ganancia terapéutica puede ser lograda con un valor α/β intermedio para el cáncer de próstata (aproximadamente 3-4 Gy) el cual es similar o menos que el valor del α/β para toxicidad rectal.

El factor tiempo ha sido descuidado, resultados de ensayos clínicos para el hipofraccionamiento todavía podrían particularmente reflejar la isoefectividad debido a la reducción del tiempo total de tratamiento (como la compensación y repoblación) y no solamente un α/β muy bajo. La suposición de un α/β bajo para la toxicidad rectal debe ser considerado. Diferentes efectos pudiesen ser observados durante los diferentes esquemas de tratamientos dependiente sobre fracción, volúmenes de tratamiento, tejidos sanos han sido delineados y daño tardío a estos tejidos sanos están siendo cuantificado y registrados.

El hipofraccionamiento combinado con técnicas modernas de radioterapia, como IGRT (radioterapia guiada por imagen), IMRT (radioterapia de intensidad modulada) cuentan con mayor conformación en los esquemas de tratamientos, evitando así radiobiológicamente disminuir efectos en los órganos vecinos sanos adyacentes al volumen de tratamiento, así como también potencial aumento significativo en progresión de los resultados en cáncer de próstata.

2.11 Hipofraccionamiento moderado

La posibilidad de reducir el número de fracciones ha incitado varios ensayos sobre hipofraccionamiento utilizando diferentes esquemas de tratamientos con el objetivo de explorar los resultados y toxicidades de los regímenes hipofraccionados. Hasta el momento mostrando excelentes resultados en los diferentes parámetros clínicos

estudiados.

Resultados de estudios randomizados fase tres sobre el control tumoral con el esquema de hipofraccionamiento han reportado supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años; Kuban et al. (2008), Dearmaley et al. (2007), Al-Magmani et al. (2010), Kuban et al. (2003), Zelefsky et al. (2008).

Esquemas de hipofraccionamiento han sido aprobados en ensayos randomizados y su eficacia ha sido similar o no inferior al fraccionamiento convencional con IMRT, uno de estos estudios mostró pocas fallas con un régimen de fraccionamiento moderado, con toxicidad similar, pero no todos los ensayos. La eficacia de los resultados varían entre estudios, algunos mostrando no inferioridad o eficacia similar, y otros mostrando que el hipofraccionamiento puede ser más costo efectivo. Estas diferencias de seguridad y eficacia son resultado de los diferentes esquemas de fraccionamiento. Se evidenció así mismo largas cohortes que no muestran diferencias en calidad de vida, toxicidades genitourinarias y gastrointestinal, entre fraccionamiento convencional versus hipofraccionamiento (*figura 1 y 2*).

Varios estudios randomizados fase 3 han mostrado beneficio en fraccionamiento de alta dosis por fracción en cáncer de próstata localizado. Sin embargo un aumento en la dosis ha prolongado significativamente los tiempos de duración de tratamientos, con consecuente aumento en los costos y utilización de la radiación. Brenner y Hall postularon las dosis relativamente altas en donde se maximizaba el control tumoral con fraccionamiento convencional. Sin embargo altas dosis podrían ser utilizadas con un enfoque hipofraccionado debido al α/β bajo del tejido en cáncer prostático. Este enfoque es atractivo desde pocas fracciones preservando resultados oncológicos y calidad de vida en estos pacientes.

Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. En su estudio HYPRO (2016), randomizado de no inferioridad, multicéntrico, fase 3 en el que fueron incluidos siete centros (marzo 2007-diciembre 2010), enrollando 820 pacientes (387 fraccionamiento estándar y 395

hipofraccionamiento), seguimiento medio de 60 meses, intermedio y alto riesgo, estadio T1b-T4 Nx-0Mx-0, entre 44 y 85 años, concentración de PSA ≥ 60 ng/mL, estatus performance 0-2. Compararon fraccionamiento estándar de 39 fracciones a dosis/fracción de 2 Gy/día durante 8 semanas (5 fracciones por semana) versus hipofraccionamiento con 19 fracciones de 3.4 Gy en 6.5 semanas (tres fracciones por semana). El objetivo principal fue detectar un aumento de 10% en supervivencia libre de recaída en la rama de hipofraccionamiento. Otro objetivo adicional fue la no inferioridad del hipofraccionamiento en incidencia acumulativa de toxicidad genitourinaria y gastrointestinal aguda y tardía, \geq grado 2. Concluye que el hipofraccionamiento no es inferior en cuanto a toxicidad genitourinaria y gastrointestinal cuando es comparado con el fraccionamiento estándar.

En este estudio fracciones de 3 Gy o menor mostraron aceptable toxicidad gastrointestinal y genitourinaria luego del hipofraccionamiento (estos ensayos han tenido pequeño número de pacientes y corto seguimiento). En el 2017 tres estudios HYPRO multicéntricos fueron iniciados en Netherlands para probar hipofraccionamiento con fracciones de 3.4 Gy, aplicadas durante 19 fracciones, 3 veces por semana, investigando el potencial beneficio en supervivencia libre de recaída, con no inferioridad en toxicidad aguda y tardía. El hipofraccionamiento mostró aumento de 10% en supervivencia libre de recaída, comparado con el fraccionamiento estándar, sin embargo, esperamos incidencia de toxicidad gastrointestinal y genitourinaria tardía similares al grupo estándar. Fueron reclutados pacientes con riesgo intermedio alto y alto riesgo, entre 44 y 85 años, histológicamente confirmados con cáncer de próstata, estadio T1b-T4 Nx-0 Mx-0, antígeno prostático ≥ 60 ng/mL, performance estatus 0-2. Fueron excluidos pacientes con enfermedad extra prostática, manejados previamente con cualquier tratamiento para esta neoplasia (prostatectomía, irradiación pélvica previa), pacientes bajo riesgo. Cada paciente fue seguido para suministrar bloqueo androgénico adyuvante.

Fueron incluidos 820 pacientes (410 en la rama de fraccionamiento estándar y 410 en hipofraccionamiento). Los pacientes reclutados para el HYPRO fueron completados en diciembre 2010, fueron excluidos 25 pacientes (18 en grupo estándar y 7 en

hipofraccionamiento). De los 795 seleccionados, 13 no fueron incluidos en el análisis de toxicidad tardía, resultando para el análisis 782 pacientes evaluados (387 en rama estándar y 395 en hipofraccionamiento). El objetivo principal de este estudio fue sobrevida libre de recaída a 5 años. Objetivos secundarios fueron aumento en toxicidad gastrointestinal y genitourinaria cumulativa a 3 años, con hipótesis de no inferioridad. Objetivo secundario fueron calidad de vida y función erectil. El protocolo definió toxicidad tardía a 3 años para el objetivo de no inferioridad. Este estudio mostró una reducción de 30 a 20% en sobrevida libre de recurrencia (objetivo primario) con un poder de 92% para los 800 pacientes. Fue reportado no inferioridad para la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal por separado, con hipótesis nula de que el hipofraccionamiento la incidencia cumulativa en el grupo de hipofraccionamiento fue 8% o mayor que en el grupo comparativo.

Seguimiento medio a 60 meses (59.7 convencional y 60.4 hipofraccionamiento). Los 756 fueron irradiados con técnica de intensidad modulada (IMRT), 96% convencional y 95% en hipofraccionamiento. Fueron utilizados fiduciales de oro y guía de imágenes en 739 (95% vs 94%). La tasa de respuesta desde cualquier fuente (registro clínicos y cuestionarios) fue 96% a 2 años, 93% a 3 años, 86% a 4 años, 69% a 5 años (95%, 93%, 86% y 68%, respectivamente en el fraccionamiento estándar, y 97%, 93%, 86% y 70% en hipofraccionamiento).

A 3 años de culminada la radioterapia, la incidencia acumulativa de toxicidad \geq grado 2 fue 39.0 % para fraccionamiento estándar y 41.3 % en el grupo hipofraccionado.

El estudio fue supuesto a no inferioridad en la rama de hipofraccionamiento en toxicidad tardía, con un poder de 84% a nivel genitourinario y 86% gastrointestinal, considerando los resultados de escalamiento de dosis del CKTO, cuyos porcentajes son generalmente aceptados en ensayos randomizados. El margen pre definido de no inferioridad en HR para toxicidad genitourinaria y gastrointestinal de 8% fue deseable por la importancia de la toxicidad tardía para estos pacientes. La terapia hormonal fue asociada significativamente con alta incidencia de toxicidad genitourinaria tardía, lo cual fue confirmado en este estudio. 66% de los pacientes recibieron deprivación androgénica.

En el estudio HYPRO el 95% de los pacientes utilizaron radioterapia de intensidad modulada, comparado con el 12% en el CKTO, Los resultados de este ramdomizado, los ajustes en inmovilizadores, constraint (dosis limitantes en órganos de riesgo) y verificaciones, aumentaron la restricción a recto, pudiendo esto contribuir a menor tasa de toxicidad gastrointestinal en el estudio HYPRO (31% HYPRO vs 15% en CKTO)

El más grande ensayo en hipofraccionamiento, comparando fraccionamiento convencional 8-9 semanas, versus ensayo en alta dosis de IMRT en hipofraccionamiento de cáncer de próstata (CHHiP), (n=3126), demostrando a 5 años post tratamiento que 4 semanas de radioterapia fue no inferior en recurrencia de control bioquímico y toxicidad al comparar con 8 semanas de radioterapia. En el estudio CHHiP, fueron reportados 2,100 seguidos a 2 años, no reportaron diferencia en calidad de vida entre el régimen aplicado al estándar. Estos datos evidencian desde el primer reporte en toxicidad, que son aplicables a dosis por fracción y dosis total, en combinación con la entrega de de 5 fracciones por semana, no aumenta toxicidad en hipofraccionamiento en relación a fraccionamiento estándar. el CHHiP fue planificado para objetivo primario de no inferioridad, mientras que Pollack y colaboradores hipotetizaron un alto control local en la rama de hipofraccionamiento, desde una presuntiva alta dosis biológica tumoral. Para una dosis de 2.7 Gy en 26 fracciones, Pollack et col., reportaron una incidencia de toxicidad genitourinaria de 45%, similar a las 19 fracciones de 2.7 Gy y 26 fracciones de tratamiento, y una ligera disminución en incidencia en toxicidad gastrointestinal tardía. Pollack et col., evidenciaron aumento de toxicidad en relación a la edad (mayor en paciente > 67 años sobre los 5 años), en HYPRO con aumento en mayores de 70 años). Adicionalmente en pacientes alto riesgo fueron incluida prescripción de vesículas seminales y ganglios linfáticos.

Para en CHHiP la tasa de respuesta a 2 años fue de 91%, comparado con 96% en el HYPRO, siguiendo en seguimiento a 10 años. Para ambos, genitourinaria y gastrointestinal toxicidad, la no inferioridad del hipofraccionamiento no fue confirmada, sin embargo la incidencia acumulativa \geq grado 3 fueron mayor en el grupo del hipofraccionamiento que en la rama estándar. El HYPRO podría ser beneficiosos para una población de pacientes seleccionados.

Estos ensayos comparan hipofraccionamiento moderado utilizando dosis de 2.4 a 3.4 Gy versus 1.8 a 2 Gy por fracción, y han mostrado la seguridad en este enfoque.

2.12 Hipofraccionamiento extremo

La radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) refiere a la entrega energética de radioterapia altamente ablativa utilizada en etapas o estadios tempranos de enfermedad prostática primaria y en pacientes oligometastásicos, en localizaciones abdomino-pélvicas, cavidades torácicas, espinales y paraespinales. El mayor factor que distingue a la SBRT del fraccionamiento convencional es la entrega de grandes dosis en poco número de fracciones, con resultados biológicamente efectivos (BED). En orden a minimizar la toxicidad de órganos adyacentes, alta conformación de dosis al volumen blanco (target) y alta calidad de dosis lejos al target es fundamental. La práctica de SBRT por lo tanto, requiere un alto nivel de confianza en la seguridad de equipamiento en el proceso de la entrega de tratamiento.

SBRT, la confianza en esta precisión se logra mediante la integración de imágenes modernas mediante equipos tecnológicos en todas las fases del proceso de tratamiento; desde simulación y planificación de tratamiento, continuando hacia la entrega del haz de tratamiento. A estos factores mayores, se unen otras características que distinguen la SBRT del tratamiento con radioterapia convencional. Estos incluyen un incremento general en el número de haces utilizados para aplicación de tratamiento, el frecuente uso de haces no coplanares, pequeños o ningún margen a los volúmenes de definición para tratamiento en penumbra, el uso de inhomogeneidad de distribución de dosis, técnicas de planificación (incluyendo IMRT). Todas estas tecnologías incrementan los resultados en una conformación de dosis altamente conformacional que caracterizan la técnica de SBRT.

Sobre 4000 publicaciones durante varias décadas han afirmado la utilidad e importancia clínica de la radiocirugía (SRS) en el tratamiento de lesiones benignas y malignas, así como desórdenes funcionales. La racional radiobiología de la SBRT es similar a la SRS; entrega de altas dosis en pocas fracciones, acertando

considerablemente estancia de tratamientos, resultando en potencial efecto biológico mucho más efectivo. Los resultados clínicos para ambos, primario y escenarios metastásicos comparan resultados favorables equiparables a cirugía con mínimos efectos adversos.

El específico argumento muy evidente para la aplicación de SBRT a localizaciones metastásicas pueden ser construido de acuerdo a varias teorías conceptuales;

- El concepto de patrones de falla combina tratamiento sistémico con radioterapia localizada por la expectativa de que los lugares de enfermedad macroscópica contienen el más alto número de células clonogénicas, y por lo tanto es menos probable que se eliminen con quimioterapia.
- La teoría de oligometastásis propone un estadio de enfermedad que se encuentra un punto intermedio de su historia natural, entre completamente ausente y ampliamente metastásico, y que podrían curarse si se erradican limitadas localizaciones metastásicas.
- La hipótesis de Norton-Simon sugiere que el sistema de carga de células cancerígenas aumenta inicialmente desde un nivel bajo e indetectable, mediante una fase de crecimiento exponencial, hasta un nivel de meseta. Una intervención local como la SBRT podría agregar reducir el sistema de carga de enfermedad de manera que podría ayudar a reducir o retrasar tanto como sea posible la condición de carga tumoral letal en los pacientes
- SBRT esta siendo explorada en los últimos tiempos dentro del más amplio concepto de inmunomodulación, mediante el cual se hace un esfuerzo para explorar la respuesta inmune generada en ciertas condiciones de muerte celular radio-inducida
- SBRT puede ofrecer un medio de proveer tratamiento paliativo en ciertas situaciones, especialmente cuando surge la necesidad de ser particularmente cuidadosos con la administración de tratamientos. Por ejemplo, la adición de precisión con SBRT podría generar ventajas cuando existe superposición tumoral de tejido en una zona previamente irradiada. Porque tal intensificación puede también incrementar el riesgo de toxicidad en órganos

vecinos. Entrega de dosis cuidadosa y adecuada selección del paciente son parámetros importantes. SBRT intenta proporcionar una ventaja clínica en relación al fraccionamiento convencional mediante reducción de dosis en tejidos sanos y estructuras críticas, maximizando la cobertura tumoral.

Resultados clínicos de SBRT fueron publicados por primera vez en 1995. En Alemania, investigadores inicialmente focalizaron tratamientos en pulmón e hígado. Las primeras publicaciones en EEUU describen tratamiento de lesiones pulmonares. Estudios retrospectivos describen por primera vez la seguridad y efectividad de SBRT en lesiones pulmonares y hepáticas. Ensayos prospectivos fase I y/o II fueron publicados en el 2001 para el tratamiento de pulmón y, en el 2003, para lesiones hepáticas. El RTOG ha completado enrollar un estudio fase II de SBRT para paciente con cáncer de pulmón no células pequeñas inoperables. En el 2003 fueron publicados estudios retrospectivos para el tratamiento en lesiones espinales.

Kats AJ et al, 2006, reportaron una serie institucional única con seguimiento medio a 6 años reportó excelente control en supervivencia libre de falla bioquímica y similar toxicidad aguda (vesical, rectal, y calidad de vida) comparado con técnicas de radioterapia estándares.

De acuerdo a un análisis pobre, ensayo fase 2, llevado a cabo por Kind CR et al, 2013, la supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años fue 95%, 84% y 81% para pacientes bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente.

Kishan AU et al, en su estudio fase 2, multi institucional de 10 centros, una cohorte de 2142 pacientes con cáncer de próstata riesgo bajo e intermedio, encontraron en seguimiento a siete años una tasa acumulativa de recurrencia bioquímica de 4.5%, 8.6%, y 14.9% para enfermedad bajo riesgo, intermedio favorable e intermedio desfavorable respectivamente.

Las toxicidades agudas severas fueron escasas, en 0.6% para grado 3 en eventos tóxicos genitourinarios y 0.09% para eventos tóxicos gastrointestinal grado 3 o mayor. Las toxicidades tardías (a 7 años en incidencia acumulativa) fueron 2.4% y 0.4% para toxicidad grado 3 genitourinaria y eventos tóxicos gastrointestinales.

La SBRT podría ser asociada con mayor toxicidad que el hipofraccionamiento moderado con IMRT. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 4005 pacientes, reportando alta toxicidad genitourinaria a 24 meses después de SBRT en comparación a IMRT (44% vs. 36%; P = .001).

Otro ensayo fase 2 encontró aumento en toxicidad en dosis administradas por encima de 47.5 Gy administradas en 5 fracciones (Hannan R et al, Eur J Cancer 2016).

Un análisis de recolección del SEER database tuvo resultados similares al encontrarse mayor toxicidad que en los pacientes de la rama hipofraccionamiento con IMRT (Halpern JA. Et col., 2016).

En general, evidencia prospectiva soporta el uso de SBRT en el escenario de cáncer de próstata localizado.

William C. Jackson y colaboradores, en su Revisión sistemática y meta análisis de seis mil pacientes tratados en estudios prospectivos buscaron analizar sistemáticamente la supervivencia libre de recurrencia bioquímica, toxicidad clínica reportada, resultados reportados sobre los pacientes luego de la radiocirugía estereotáxica. Selección entre enero 1990 – enero 2018. Todas las series prospectivas fueron basadas bajo intención curativa. Evaluaron calidad de vida y toxicidad, tanto aguda como tardía relacionadas al tratamiento, con un mínimo de 1 año de seguimiento.

Fueron identificadas 38 series prospectivas, para un total de 6116 paciente, seguimiento medio a 39 meses (rango de 12-115 meses). 92%, 78% y 38% incluyeron bajo, intermedio y alto riesgo. De manera global la tasa de supervivencia libre de falla bioquímica fue 95.3% y 93.7% respectivamente. La toxicidad genitourinaria y

gastrointestinal \geq grado 3 fue 2.0% y 1.1% respectivamente. Dos años después de la SBRT, las tasa de control urinario y gastrointestinal en índice de Cáncer de Próstata volvieron a la línea de base. El aumento de la dosis de SBRT se asoció con un mejor control bioquímico, pero peor toxicidad genitourinaria \geq grado 3.

La radioterapia estereotáxica sustancialmente ha aumentado el soporte de la evidencia en su utilización, favorable control tumoral, calidad de vida reportada por pacientes, y niveles de toxicidad demostrados, SBRT cuenta con evidencia de peso suficiente para formar parte de opción de tratamiento estándar en cáncer de próstata localizado. Mientras que ensayos de superioridad vendrán en camino.

La radioterapia estereotáxica (SBRT) representa una forma de hipofraccionamiento extremo, en el cual los tratamiento usualmente son entregados en 4-7 fracciones. Desarrollo y optimización de estas técnicas de hipofraccionamiento extremo sobre los últimos 20 años han incorporado como rutinario en la practica clínica, siendo SBRT actualmente el estándar para tumores de origen pulmonar, encefálico, espinal, y páncreas.

En el cáncer de próstata existen múltiples estudios fase 1 y 2, e incluso ensayos fase 3 evaluando la SBRT, demostrando similar perfil de toxicidad y control de enfermedad no inferior al comparar con el esquema de fraccionamiento convencional. En este estudios SBRT fue definida como tratamiento entregado en más o menos 10 fracciones \geq 5 Gy por fracción. Su primer objetivo fue sobrevida libre de falla bioquímica (bFFS), toxicidad gastrointestinal y genitourinaria tanto agudas como tardías \geq 3. El seguimiento medio fueron 39 meses para todos los pacientes (rango de 12-115).

33 estudios (87%) reportaron datos de control bioquímico. En un meta análisis de catorce estudios (n=2343) reportaron supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años de un 95.3%. De los grupos que reportaron tasas por grupo de riesgos, la bRFS a 5 años para bajo e intermedio riesgo fue de 96.7% y 92.1%. en toxicidad aguda, de 37 estudios, 97% (*figura 5 y 6*).

En este análisis demostramos que existe evidencia considerable para calificar la SBRT en próstata como una alternativa de tratamiento efectivo en el cáncer de próstata localizado, con muy buen perfil de toxicidad favorable, con mínimo impacto en complicaciones genitourinarias y gastrointestinal tardías, así como calidad de vida. Sin embargo, a la fecha no existen estudios randomizados que demuestren impacto en supervivencia global y cáncer de próstata específico en cuanto a alterar la dosis radioterapéutica, fraccionamiento o volumen blanco.

Sin embargo los resultados desde el HYPO-RT-PC (N=1200), fueron presentados comparando 7 fracciones de SBRT con el regimen de RT convencional. demostrando no inferioridad en 42.7 Gy en 7 fracciones a 78.0 Gy en 39 fracciones respecto a FFS en pacientes riesgo intermedio y alto. Demostrando a 5 años post tratamiento con SBRT no inferioridad en recurrencia de control bioquímico y toxicidad tardía. Siendo esto ahora nivel uno de evidencia con similar duración en seguimiento, soportando la no inferioridad para ambas modalidades (hipofraccionamiento y SBRT al comparar con esquema de dosis convencional (*figura 7*).

La supervivencia libre de falla bioquímica a 5 años en hombres con cáncer de próstata con enfermedad bajo y algo riesgo en el ensayo CHHiP fue 96.6% y 90.2%, respectivamente en hombres tratados con 60 Gy en 20 fracciones, comparado con 92.1% en análisis presente. Este estudio fue el primer meta análisis en incluir comprensivamente todos los estudios relacionados en SBRT prostática, e importantemente incluir el punto de referencia del HYPRO-RT-PC, y reporte de publicaciones recientes. Este estudio demuestra que el 78% de los paciente bajo los diferentes estudios de SBRT han sido enfermedades riesgo intermedio y bajo riesgo en su mayoría. Dado que existen randomizados fase 3 de no inferioridad para pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo, este estudio sugiere que existe una alta calidad en evidencia para sustentar la SBRT en estos grupos. esto se ve reforzado en las publicaciones de avances en toxicidades agudas llevadas a cabo por ensayos randomizados en evidencia comparativa de avances en cáncer de próstata (NCT01584258) en hombres con enfermedad riesgo intermedio demostrado

numericamente bajo, pero con diferencia no significativa en cuanto a toxicidad en SBRT versus esquema convencional,

Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. (2016) en su estudio randomizado de no inferioridad a 5 años, CHHiP, demuestra que tanto la toxicidad gastrointestinal como genitourinaria \geq grado 3 en SBRT fue menos de 2.5%, también reportando en toxicidad favorable después de tratamiento con radioterapia externa sola.

Esta meta regresión en toxicidades tardías \geq grado 3 incrementaron con elevación de la dosis. Importante notar que en escalamiento más allá de los 7.25-8 Gy x 5 fracciones podría ser seguramente aplicable, dado que 5 mm o más de margen han sido utilizados en múltiples estudios de SBRT. En este estudio SBRT fue asociada con baja tasa de toxicidad severa y alta tasa de control bioquímico, lo que nos traduce en una opción terapéutica apropiada como modalidad definitiva en el manejo de pacientes con cáncer de próstata riesgo bajo e intermedio.

ASTRO, ASCO Y AUA desarrollaron una guía donde califican el uso de hipofraccionamiento moderado en radioterapia para pacientes con cáncer de próstata como régimen de utilidad rutinaria.

Kuban y colaboradores publicaron un análisis de escalamiento de dosis en 301 pacientes con estadio T1b a T3. Supervivencia libre de falla bioquímica y supervivencia libre de recurrencia fue mayor en el grupo randomizado a 78 Gy comparado con 70 Gy (78% vs. 39%, $p=0.001$). Un seguimiento largo de 8.7 años. La diferencia fue siempre mayor en pacientes con PSA al diagnóstico >10 ng/mL (78% vs. 39%). Un seguimiento largo (medio de 14.3 años) encontró que sostuvieron aumentos en control bioquímico y recurrencias clínicas, con baja tasa de tratamientos oncológicos adicionales y mejor tasa de mortalidad cáncer específica. Supervivencia global no fue evaluada.

Un análisis del National Cancer Database encontró que el escalamiento de dosis (75.6 – 90Gy) resultó en un aumento dosis dependiente en OS para pacientes con enfermedad riesgo intermedio o alto.

2.13 SBRT de recate en cáncer de próstata recurrente

Los tumores originarios de las pelvis a menudo son tratados con radioterapia, más del 40% de estos pacientes desarrollarán recurrencia locoregional luego del tratamiento radiante. En estos casos la cirugía puede ser de difícil acceso debido a la proximidad de órganos adyacentes (arterias, nervios, etc), o fibrosis secundaria a la radiación. En el escenario oligometastásico, las más recientes estrategias incian con terapia sistémica, y en casos de respuesta parcial o estabilidad después de pocos ciclos, los pacientes son considerados para tratamiento local de consolidación como radioterapia estereotáxica también llamada extracraneal o SBRT por sus siglas en ingles (stereotactic body radiotherapy), siendo útil en pacientes oligometastásicos, y proveendo un efecto ablativo ideal para pacientes previamente irradiados, en estos casos consignados como reirradiación.

De acuerdo a recientes estudios retrospectivos, el tratamiento de enfermedad oligometastásica debe incluir tratamiento local más agresivo, como son la cirugía, radiofrecuencia y SBRT, permitiendo entrega de dosis radiante con márgenes más reducidos, lo cual es particularmente interesante en casos de reirradiaciones. La dosis frecuentemente utilizada para re irradiaciones con SBRT son 35 Gy en 5 fracciones. volúmen más frecuentemente recurrente tenemos a los vasos linfáticos ilíacos (40%). En la literatura existe evidencia limitada sobre la eficacia y la seguridad de reirradiación pélvica, especialmente para tratamiento de recurrencia extra óseas.

Estas modalidades podrían aumentar la expectativa de vida y supervivencia global. La enfermedad oligometastásica, comprende hasta cinco lesiones, con un pronóstico que cae entre enfermedad localizada y polimetastásica.

En el estudio retrospectivo institucional conducido por R. Kinj et col. (2020), evaluaron recurrencia extra ósea oligometastásica en pacientes con irradiación pélvica previa, entre los periodos comprendidos entre enero 2011-febrero 2018. Dentro de sus criterios de inclusion, irradiacion pélvica previa, tumor <7 cm. Como tecnología utilizaron Cyberknife, dosis de 12-35 Gy en 3-5 fracciones, el CTV fue similar al GTV, y el PTV fue creado con expansion de 2 mm en todas sus direcciones. Dosis prescrita al

80% de la línea de isodosis. Para sus contraindicaciones no tomaron en cuenta la dosis previamente administrada en tratamiento radiante previo. Utilizaron la implantación de marcadores fiduciales, realizando tracking durante cada sesión de tratamiento o mediante método de spine. La dosis equivalente en fracciones de 2 Gy fue calculada de acuerdo al EQD2. Los resultados fueron evaluados en supervivencia libre de recurrencia local, supervivencia libre de metástasis, tiempo de falla bioquímica sin evidencia de recaída en metástasis, supervivencia libre de progresión, y supervivencia global, evaluadas a partir del último día de la SBRT. En total fueron procesados 30 pacientes tratados con SBRT, con un seguimiento medio de 29.4 años (1-50 meses). El tiempo medio entre una irradiación y re irradiación fueron 48 meses. Todos los pacientes contaban con excelente performance status; 30.8% de los pacientes tuvieron enfermedad rectal, próstata 30.8%, sin metástasis extra pélvica (83.3%, re irradiación nodal iliaca (40%), lesiones en la proximidad de órgano hueco 66.7%. la dosis media fue de 66.0 Gy (42-78 Gy) durante el primer curso de tratamiento. La dosis media de re irradiación fue 32.5 Gy (12-35 Gy) correspondiente a BED 48 Gy al tumor. Luego del tratamiento nueve pacientes presentaron una toxicidad. En total ocho agudas, solo tres pacientes presentaron toxicidad grado 3 (diarrea, sangrado rectal y ciática). Una estenosis uretral tardía fue reportada. 26.7% presentaron respuesta completa, 36.7% respuesta parcial, 26.7% enfermedad estable, 10% progresión. A los 12/24 meses LFS, MFS, PFS y OS fue 67.7%/50.7%, 67%/41.7%, 34.8%/14.9%, y 83.2%/62.5%, respectivamente. Los mismos concluyen haber observado resultados respetables en los outcomes evaluados en cuanto a control local, supervivencia local y toxicidad. El MFS a 24 meses fue menor (41.7% versus 50.7%) sugiriendo que los pacientes más frecuentemente desarrollan lugares de recaída a distancia fuera del volumen de la re irradiación, lo cual es consistente con otros estudios.

Los pacientes con metástasis extra prostática tienen peor MFS, sugestivo de alto potencial de desarrollar metástasis a distancia.

Pacientes con baja carga de enfermedad metastásica, sensible a la castración, la radioterapia es una opción. La deprivación androgénica está indicada a menos que exista una contraindicación médica para su uso.

La carga metastásica baja se define como enfermedad no regional, solo de ganglios linfáticos o < 4 metástasis óseas y sin metástasis viscerales/otras metástasis. El número y la ubicación de las lesiones se define por métodos convencionales formación de imágenes. En este momento, las metástasis definidas solo por imágenes PET no debe utilizarse para excluir a un paciente del tratamiento de la enfermedad primaria tumor.

Esta recomendación está sustentada bajo el ensayo aleatorizado, fase 3, STAMPEDE, en el cual fueron elegidos 2061 pacientes al azar comparado con rama estándar de terapia sistémica con o sin radioterapia al primario. El cohorte general tuvo una mejoría significativa en la adición de radioterapia al primario en la supervivencia libre de falla, pero no supervivencia global. El subconjunto de bajo volumen pre especificado tuvo un efecto significativo en mejorar tanto en la supervivencia libre de falla como en la supervivencia general. Un metanálisis con otros dos estudios confirmó este beneficio para RT primaria al tumor primario en enfermedad de menor volumen. La rama H se STAMPADE ahora ha distinguido la definición del CHARTED para enfermedad metastásica de baja carga de una manera granularmente cuantificada, caracterizando quienes se benefician de tratamiento al tumor primario, en relación al número de metastásis.

El escalamiento de dosis mas allá del BED equivale a prescripción de dosis utilizadas en el STAMPEDE (55 Gy en 20 fracciones o 6 Gy x 6 fracciones). No se recomiendan sobre elevar dosis dado el conocido incremento en toxicidad al intensificar las dosis, sin mejoría en supervivencia global en enfermedad localizada.

La dosis biológica efectiva (BED), modelado por el modelo lineal cuadrático podría no ser efectivo en el hipofraccionamiento extremo.

En población con alta carga de enfermedad metastásica la radioterapia no debe ser indicada fuera del contexto paliativo, sustentado bajos los estudios Horrad y Stampede, en los cuales no se evidenció aumento en supervivencia global al incorporar RT al primario cuando es combinado con terapia sistémica estándar.

3. Conclusión

El fraccionamiento convencional en radioterapia para cáncer de próstata es el más largo curso de tratamiento en comparación al resto de las otras patologías. Regímenes cortos y efectivos proveen una alternativa a la más invasiva opción de tratamientos ante el significativo impacto en la vida cotidiana de estos pacientes, en cuanto a su incorporación laboral sin necesidad de largas visitas a departamentos de radioterapia. Estudios publicados apoyan el regimen hipofraccionado como el esquema estándar en este tipo de pacientes.

El hipofraccionamiento requiere administracion de tratamiento con radioterapia altamente conformada y modulada, entregando dosis de 2.5-10 Gy, dirigidos hacia el blanco minimizando dosis a órganos de riesgo. La justificación biológica del hipofraccionamiento en cáncer de próstata reposa bajo la teoría de la baja proliferación celular en el cáncer prostático, desarrollando un efecto biológico a la radiación diferente a la mayoría de las neoplasias. El soporte de evidencia del hipofraccionamiento para un muy bajo α/β , ha sido publicado en las últimas dos décadas, incluyendo datos pre clínicos y clínicos.

La mayoría de los estudios de hipofraccionamiento moderado se han limitado a incluir pacientes con enfermedad alto riesgo o el uso de irradiación pélvica nodal, similar a la evidencia disponible para SBRT. Aún el hipofraccionamiento moderado es respaldado en las guías para todos los grupos, incluyendo enfermedad con ganglios positivos, mientras que la SBRT es aceptable en la práctica con tecnología apropiada y expertise clínica, para hombres con riesgo en cáncer de próstata muy bajo a intermedio favorable.

Fase 3 muestran que al comparar fraccionamiento convencional con hipofraccionamiento en pacientes con cáncer de próstata intermedio y alto riesgo no confirma inferioridad en cuanto a toxicidades genitourinarias y gastrointestinales. Existen múltiples estudios a favor del hipofraccionamiento moderado (20 aplicaciones), han comparado eficacia y toxicidades al fraccionamiento convencional (

sobre las 37 semanas). SBRT representa una forma de hipofraccionamiento extremo. Estas técnicas han permitido administrar dosis de una manera segura para los pacientes, sin aumentar la tasa de complicaciones en los mismos. Resultados de ensayos randomizados han sugerido que el escalamiento de dosis está asociado con aumento en control bioquímico. Siendo además una modalidad más costo-efectiva que el fraccionamiento convencional de radioterapia.

4. Referencias bibliográficas

Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006.

Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Epub 2012.

Aluwini S, Pos F, Schimmel E et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016.

Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. OC-0599: Ultra- hypofractionation for prostate cancer: Outcome from the Scandinavian phase 3 HYPO-RT-PC trial. *Radiother Oncol* 2018.

Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016.

Stanley H. Benedict, Kamil M. Yenice, et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of TG101, *Medical Physics*, Vol. 37, No. 8, August 2010.

Carlos E. Vargas, Matthew Q. Schmidt, William F. Hartsell, et al. Initial toxicity, quality-of-life outcomes, and dosimetric impact in a randomized phase 3 trial of hypofractionated versus standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer.

Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014.

Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005.

Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013.

Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol* 2011.

R. Kinj *, J. Doyen yz, J.M. Hannoun-Levi yz, et al. Stereotactic Pelvic Reirradiation for Locoregional Cancer Relapse, June 2020.

Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013.

King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol* 2013.

Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013.

Kalbasi A, Li J, Berman A, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015.

Denham JW, Steigler A, Joseph D, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiother Oncol* 2015.

Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016.

Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2019.

Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate Hypofractionation In High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results Of A Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2017.

Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 2018.

Bruner DW, Pugh SL, Lee WR, et al. Quality of life in patients with low-risk prostate cancer treated with hypofractionated vs conventional radiotherapy: A phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019.

Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2019.

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.

Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2019.

Yu JB, Cramer LD, Herrin J, et al. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014.

Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity

findings from an international, randomised, openlabel, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019 .

Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multiinstitutional clinical trial. *Eur J Cancer* 2016.

Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016.

Halpern JA, Sedrakyan A, Hsu WC, et al. Use, complications, and costs of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2016.

Catton CN, Lukka H, Gu CS, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017.

Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized trial of hypofractionated, dose-escalated, intensity-modulated radiation therapy (IMRT) versus conventionally fractionated IMRT for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018.

Vargas CE, Schmidt MQ, Niska JR, et al. Initial toxicity, quality-of-life outcomes, and dosimetric impact in a randomized phase 3 trial of hypofractionated versus standard fractionated proton therapy for low-risk prostate cancer. *Adv Radiat Oncol* 2018.

Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, openlabel, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019.

Nossiter J, Sujenthiran A, Cowling TE, et al. Patient-reported functional outcomes after hypofractionated or conventionally fractionated radiation for prostate cancer: A national cohort study in England. *J Clin Oncol* 2020.

<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2022/2022-cancer-facts-and-figures.pdf>

<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>

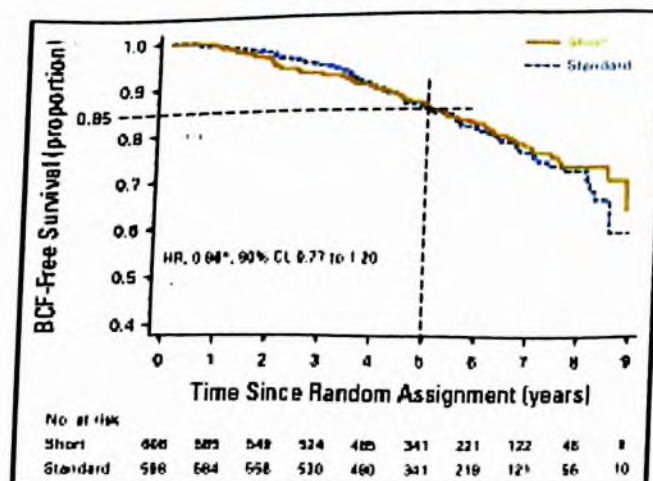
<https://www.unphu.edu.do/wp-content/uploads/2020/03/manual-de-publicacion-de-trabajo-de-grado.pdf>

<https://www.unphu.edu.do/wp-content/uploads/2020/03/reglamento-trabajo-de-grado.pdf>

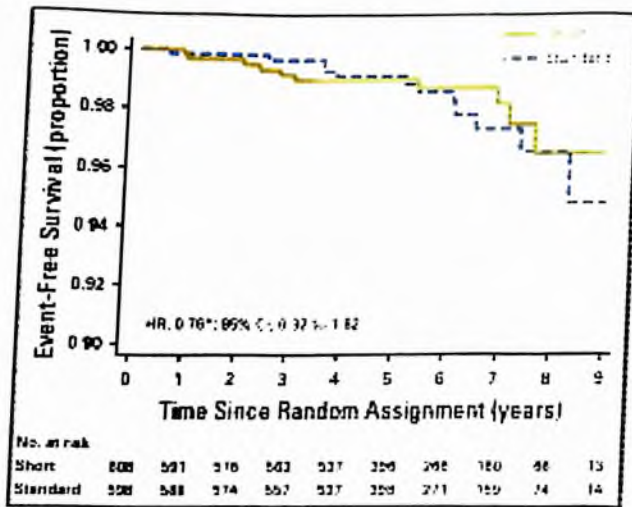
5. Anexos

Grupo de riesgo	características		
Very low ^f	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT1c • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core⁹ • PSA density <0.15 ng/mL/g 		
Low ^f	Has all of the following but does not qualify for very low risk <ul style="list-style-type: none"> • cT1–cT2a • Grade Group 1 • PSA <10 ng/mL 		
Intermediate ^f	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • No high-risk group features • No very-high-risk group features • Has one or more intermediate risk factors (IRFs): <ul style="list-style-type: none"> ▶ cT2b–cT2c ▶ Grade Group 2 or 3 ▶ PSA 10–20 ng/mL 	Favorable intermediate	Has all of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Grade Group 1 or 2 • <50% biopsy cores positive (eg. <6 of 12 cores)⁹
		Unfavorable intermediate	Has one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs • Grade Group 3 • ≥ 50% biopsy cores positive (eg. ≥ 6 of 12 cores)⁹
High	Has no very-high-risk features and has exactly one high-risk feature <ul style="list-style-type: none"> • cT3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL 		
Very high	Has at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> • cT3b–cT4 • Primary Gleason pattern 5 • 2 or 3 high-risk features • >4 cores with Grade Group 4 or 5 		

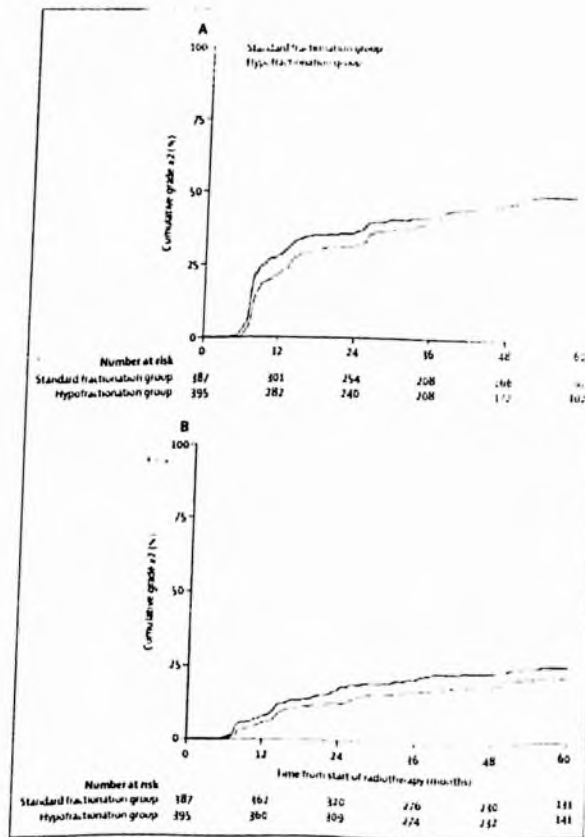
5.1 Table 1. Estratificación cáncer de próstata



5.2 Figura 1. Sobrevida libre de falla bioquímica, radioterapia hipofraccionada; 60 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas. Radioterapia estándar 78 Gy en 39 fracciones durante 8 semanas.



5.3 Figura 2. Sobrevida libre de muerte por cáncer de próstata. 60 Gy en 20 fracciones durante 4 semanas. Radioterapia estándar 78 Gy en 39 fracciones durante 8 semanas.

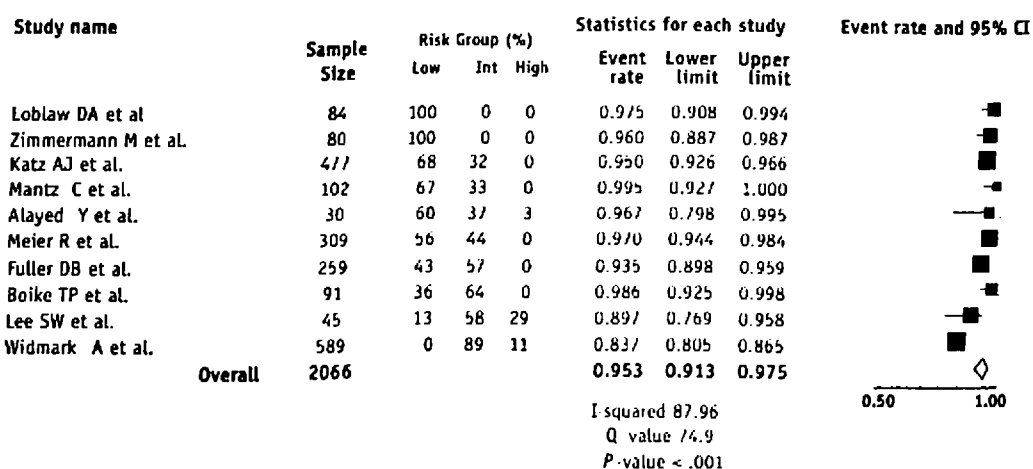


5.4 Figura 3. A) Toxicidad genitourinaria tardía \geq grado 2, (B) toxicidad gastrointestinal \geq grado 2.

TABLE 1. Comparison of typical characteristics of 3D/IMRT radiotherapy and SBRT.

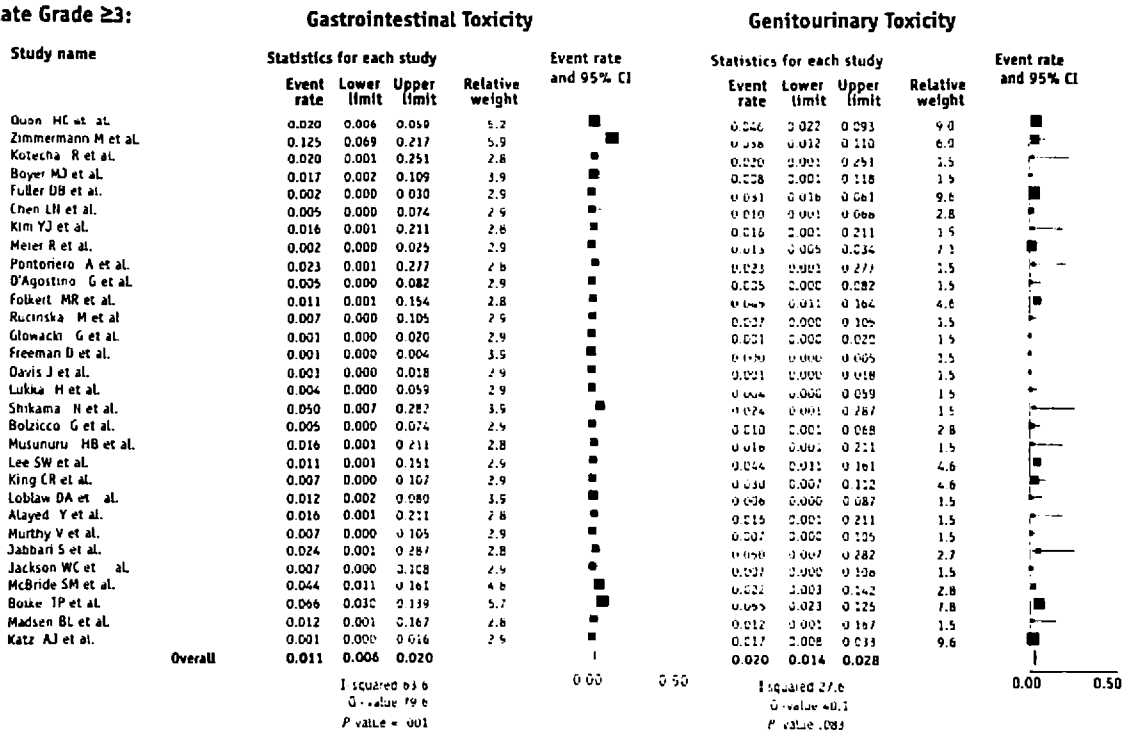
Characteristic	3D/IMRT	SBRT
Dose/fraction	1.8-3 Gy	6-30 Gy
No. of fractions	10-30	1-5
Target definition	CTV/PTV (gross disease+clinical extension) Tumor may not have a sharp boundary	GTV/CTV/ITV/PTV (well-defined tumors: GTV=CTV)
Margin	Centimeters	Millimeters
Physics/dosimetry monitoring	Indirect	Direct
Required setup accuracy	TG40, TG142	TG40, TG142
Primary imaging modalities used for treatment planning	CT	Multimodality CT/MR/PET-CT
Redundancy in geometric verification	No	Yes
Maintenance of high spatial targeting accuracy for the entire treatment	Moderately enforced (moderate patient position control and monitoring)	Strictly enforced (sufficient immobilization and high frequency position monitoring through integrated image guidance)
Need for respiratory motion management	Moderate Must be at least considered	Highest
Staff training	Highest	Highest+special SBRT training
Technology implementation	Highest	Highest
Radiobiological understanding	Moderately well understood	Poorly understood
Interaction with systemic therapies	Yes	Yes

5.5 Table 2. Radioterapia estereotáxica: reporte del TG101. Benedict et al.

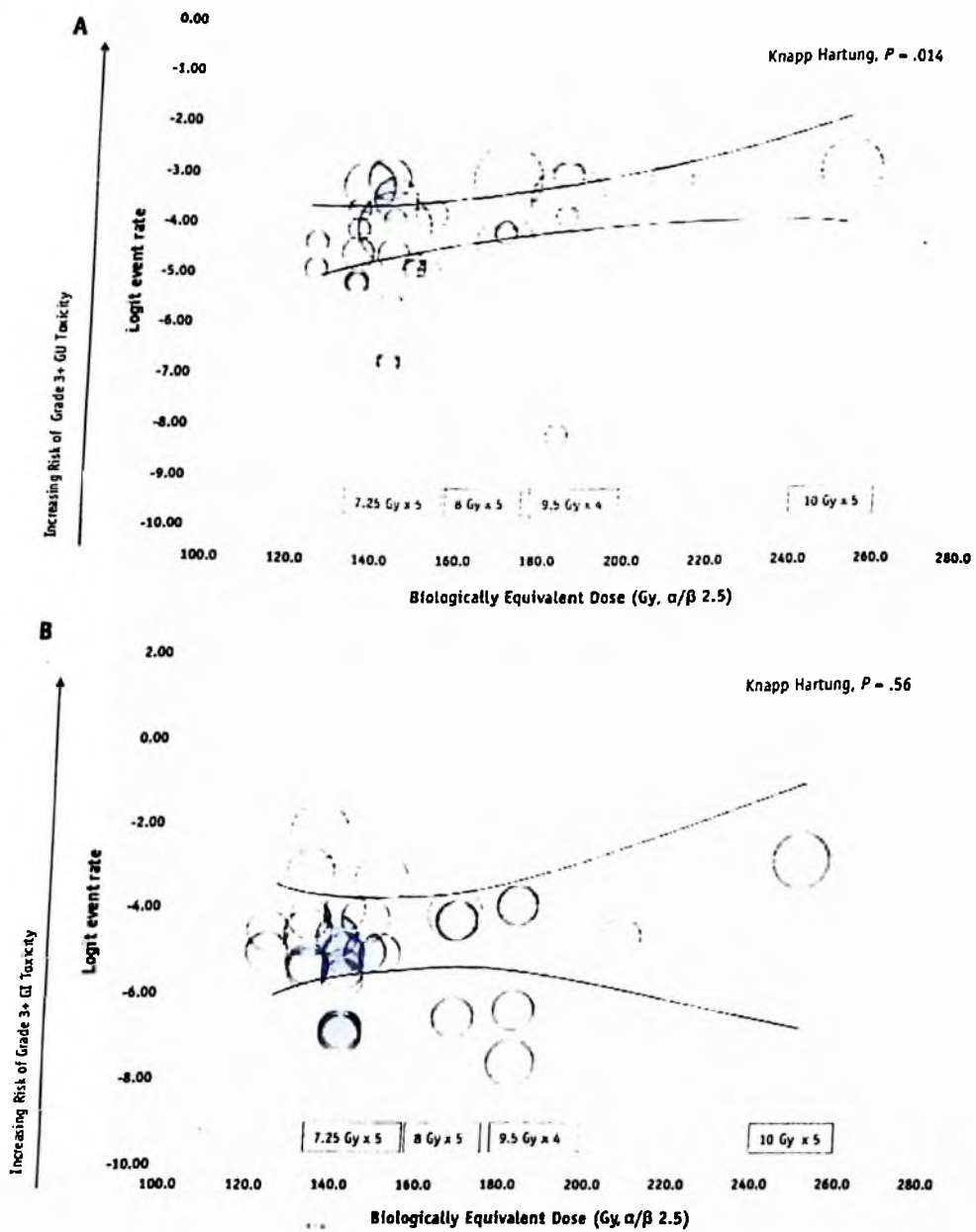


5.6 Figura 4. Meta análisis utilizando modelo de efecto aleatorizado en supervivencia libre de falla bioquímica.

Late Grade ≥3:



5.7 Figura 5. Supervivencia libre de falla bioquímica en cohorte general sobre el tiempo. (A) meta análisis de sobrevida libre de falla bioquímica en 1, 2, 3, 5 7, y 10 años post SBRT. (B) meta regresión evaluando el impacto en aumento de dosis (representando una dosis biológica equivalente con radio α/β de 2.5) en supervivencia libre de falla bioquímica en 5 años.



5.8 Figura 6. Meta regresión modelando el impacto en aumento de dosis con radioterapia estereotáxica en (A) toxicidad genitourinaria tardía y (B) toxicidad gastrointestinal tardía.

UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO HENRÍQUEZ URENA

VICE-RECTORÍA ACADÉMICA

Nota: esta revisión preside un trabajo de investigación, prospectivo, en donde será evaluado el seguimiento a 2 y 5 años para evaluar de supervivencia y toxicidades en pacientes con cáncer de próstata recurrentes estadificados por PET CT PSMA, en pacientes previamente irradiados por cáncer de próstata.

* * * * *


Evaluación

Sustentante

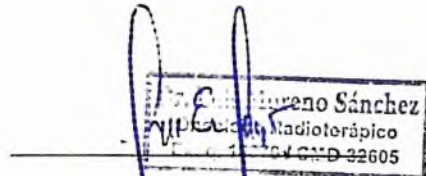


Dra. Maria Altagracia Vasquez Reyes

Asesores:



Dr. Ivo Rodríguez

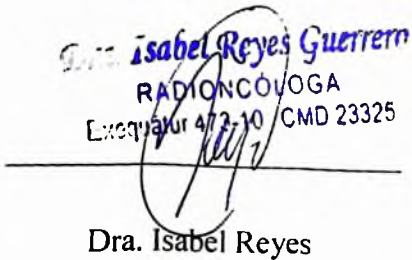


Dr. Luis Moreno

Dr. Luis Moreno

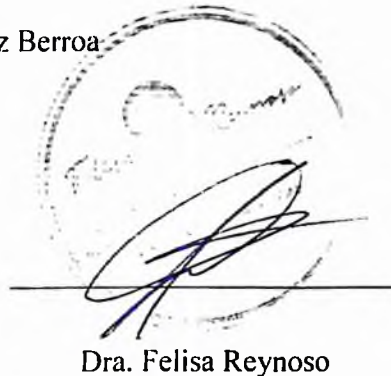
Dra. Claridania Rodríguez Berroa

Metodológico



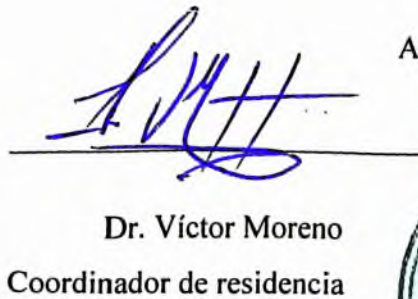
Dra. Isabel Reyes

Jurado:

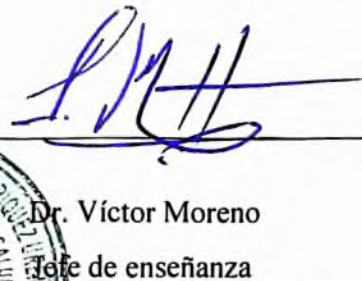


Dra. Felisa Reynoso

Autoridades:



Dr. Víctor Moreno
Coordinador de residencia



Dr. Víctor Moreno
Jefe de enseñanza



Dr. William Duke

Dr. William Duke.

Decano facultad ciencias de la salud UNPHU

Fecha de presentación 2/9/2022 Calificación 95