

## 5. Hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata

**Nuria Azahara Linares Mesa**

Facultativo Especialista en Oncología Radioterápica.  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Isabel Jiménez López**

Facultativo especialista en Urología.  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Esperanza Castaño Cárdeno**

Facultativo especialista en Urología.  
Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

**Fecha recepción:** 15.12.2020

**Fecha aceptación:** 14.1.2021

### RESUMEN

#### Introducción

La mejora tecnológica en cada una de las fases del tratamiento con radioterapia, el cálculo dosimétrico, la delimitación de volúmenes y la verificación de la posición real de la próstata previa a cada fracción de tratamiento, ha permitido la escalada de dosis, alcanzando la curación del cáncer de próstata, y reducir la toxicidad del tratamiento.

Además, ha permitido reducir el número de sesiones de tratamiento, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Tradicionalmente la radioterapia en el cáncer de próstata se ha administrado de forma fraccionada en 7-8 semanas (fraccionamiento convencional). Posteriormente, redujimos el número de sesiones a la mitad, 20 sesiones. Este fraccionamiento es el estándar actual (Ensayo clínico CHIP).

#### Objetivos

Realizar una revisión bibliográfica del hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata. Establecer si existen diferencias en eficacia y toxicidad entre el hipofraccionamiento extremo y el fraccionamiento estándar.

Establecer el subgrupo de pacientes que podría beneficiarse de la radioterapia estereotáxica corporal SBRT prostática.

#### Metodología

Búsqueda de Guías de Práctica Clínica de los últimos 5 años, así como de los estudios más relevantes sobre el hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata.

### Resultados

En la hipofraccionamiento extremo del cáncer de próstata se utilizan entre 3 y 7 fracciones de entre 6 y 10 Gy por fracción, repartidos en una o dos semanas, alcanzando una dosis total de entre 35 y 50 Gy.

Hay un creciente cuerpo de evidencia en apoyo de hipofraccionamiento extremo para el cáncer de próstata localizado, tanto en términos de eficacia como en seguridad, siendo una opción de tratamiento para pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio.

Todavía se requieren más estudios para valorar el hipofraccionamiento extremo como opción de tratamiento fuera de ensayo clínico en lecho prostático o en pacientes con recaída bioquímica tras radioterapia.

### Conclusiones

El hipofraccionamiento extremo es una opción segura y eficaz en cáncer de próstata localizado.

**Palabras clave:** Cáncer de próstata. Radioterapia. Hipofraccionamiento extremo.

### ABSTRACT

#### Introduction

*The technological improvement in each of the phases of the radiotherapy treatment, the dosimetric calculation, the delimitation of volumes and the verification of the actual position of the prostate prior to each treatment fraction, has allowed the dose escalation, reaching the cure of the prostate cancer, and reduce the toxicity of treatment.*

*In addition, it has made it possible to reduce the number of treatment sessions, improving the quality of life of patients.*

*Traditionally, radiotherapy in prostate cancer has been administered in a fractional way in 7-8 weeks (conventional fractionation). Subsequently, we cut the number of sessions in half, 20 sessions. Currently, this fractioning is the gold standard (CHIP Clinical Trial).*

#### Objectives

*Literature review of extreme hypofractionation in prostate cancer. Establish if there are differences in efficacy and toxicity between extreme hypofractionation and standard fractionation.*

*To establish the subgroup of patients that could benefit from prostatic body stereotaxic radiotherapy.*

#### Methodology

*Search for Clinical Practice Guidelines of the last 5 years, as well as the most relevant studies on extreme hypofractionation in prostate cancer.*

**Results**

In the extreme hypofractionation of prostate cancer, between 3 and 7 fractions of between 6 and 10 Gy are used per fraction, spread over one or two weeks, receiving a total dose of between 35 and 50 Gy.

There is a growing body of evidence in support of extreme hypofractionation for localized prostate cancer, both in terms of efficacy and safety, being a treatment option for low-risk and intermediate-risk patients.

More studies are still required to assess extreme hypofractionation as a treatment option outside of a clinical trial in the prostate bed or in patients with biochemical relapse after radiotherapy.

**Conclusions**

Extreme hypofractionation is a safe and effective option in localized prostate cancer.

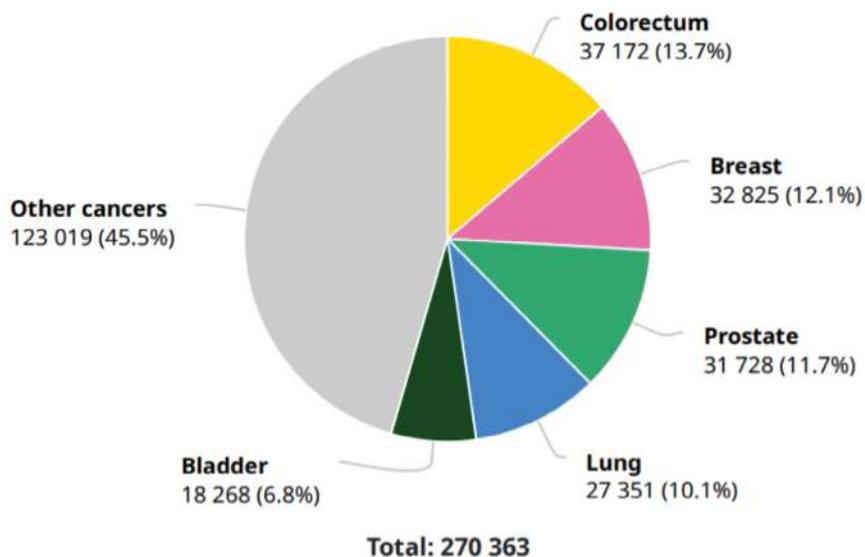
**Keywords:** Prostate cancer. Radiotherapy. Extreme hypofractionation.

**1. INTRODUCCIÓN**

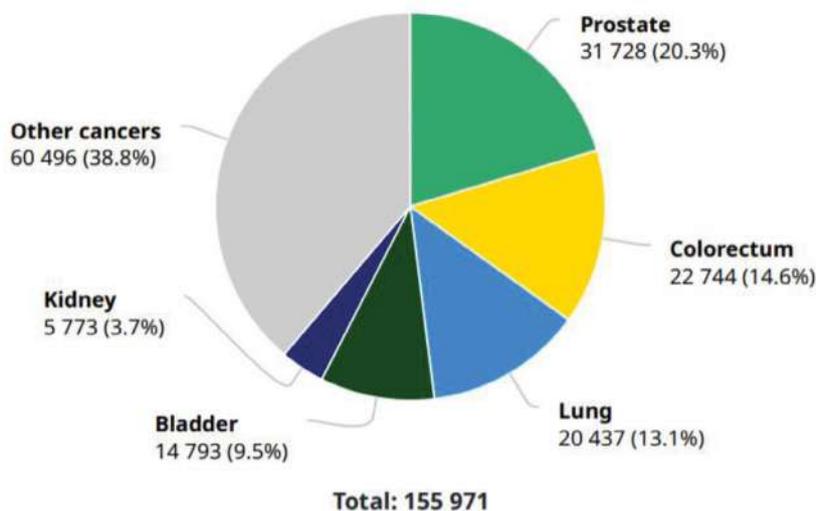
El cáncer de próstata es la tercera neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel<sup>1,2,3</sup>. Uno de cada ocho hombres, desarrollará cáncer de próstata a lo largo de su vida.

Su incidencia ha aumentado considerablemente en los países desarrollados a lo largo de las dos últimas décadas como resultado de la generalización del uso de cribado con PSA (antígeno prostático específico) en pacientes asintomáticos y de la detección incidental de tumores durante la cirugía prostática<sup>4</sup>.

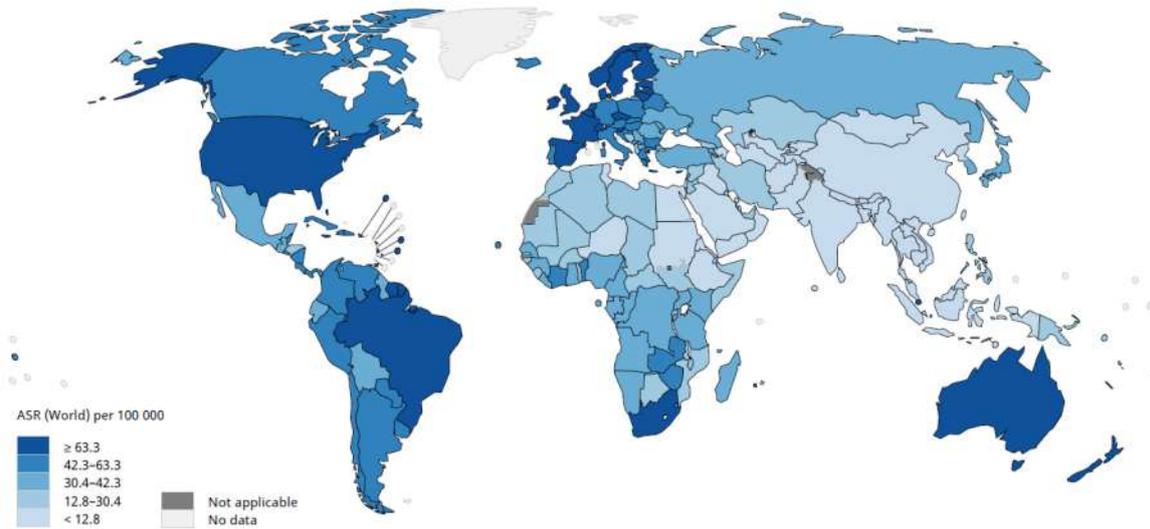
La incidencia en España es del 11.7% si tenemos en cuenta ambos sexos (Tabla 1) y del 20.3% teniendo en cuenta sólo



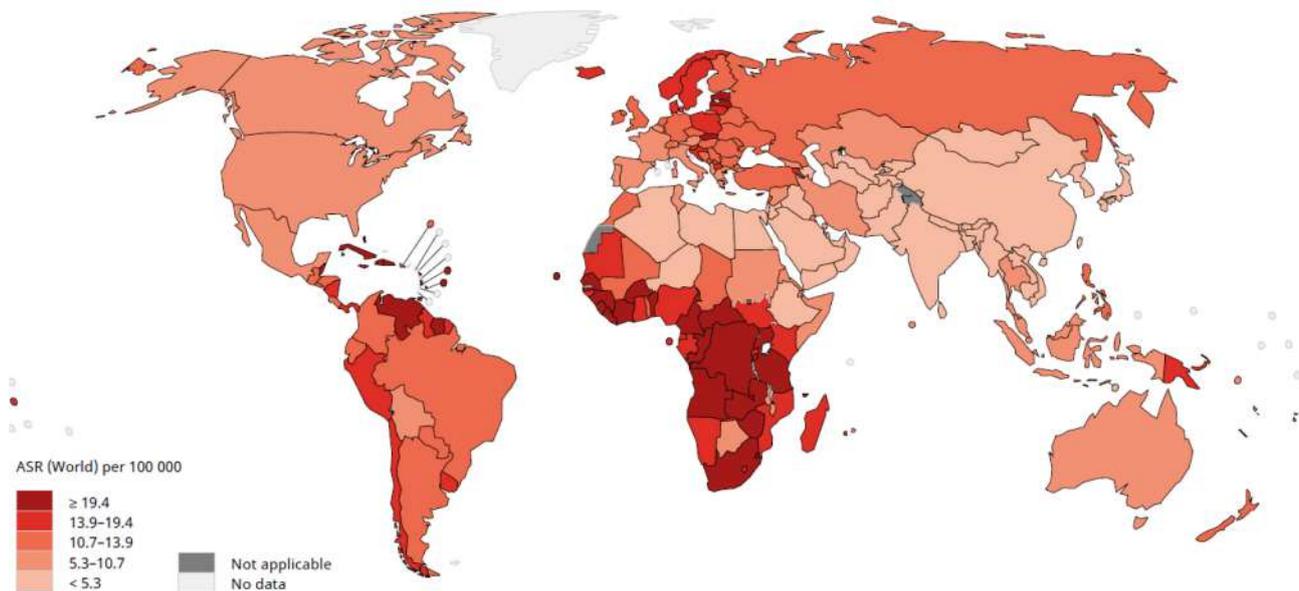
**Figura 1.** Incidencia de todos los cánceres en España en 2018, ambos sexos, todas las edades<sup>5</sup>.



**Figura 2.** Incidencia de todos los cánceres en España en 2018, sexo masculino, todas las edades<sup>5</sup>.



**Figura 3.** Incidencia estandarizada por edad en el mundo en 2018 de cáncer de próstata<sup>5</sup>.



**Figura 4.** Mortalidad estandarizada por edad en el mundo en 2018 de cáncer de esófago. En ambos sexos y todas las edades<sup>5</sup>.

los hombres<sup>5</sup> (Tabla 2), con un total de 31.728 casos nuevos en 2018.

Respecto a la mortalidad (Figura 4), en España hubo un total de 5.793 fallecidos por cáncer de próstata en 2018 (5.1%), por lo que el número de pacientes que sucumben a su neoplasia prostática es considerable.

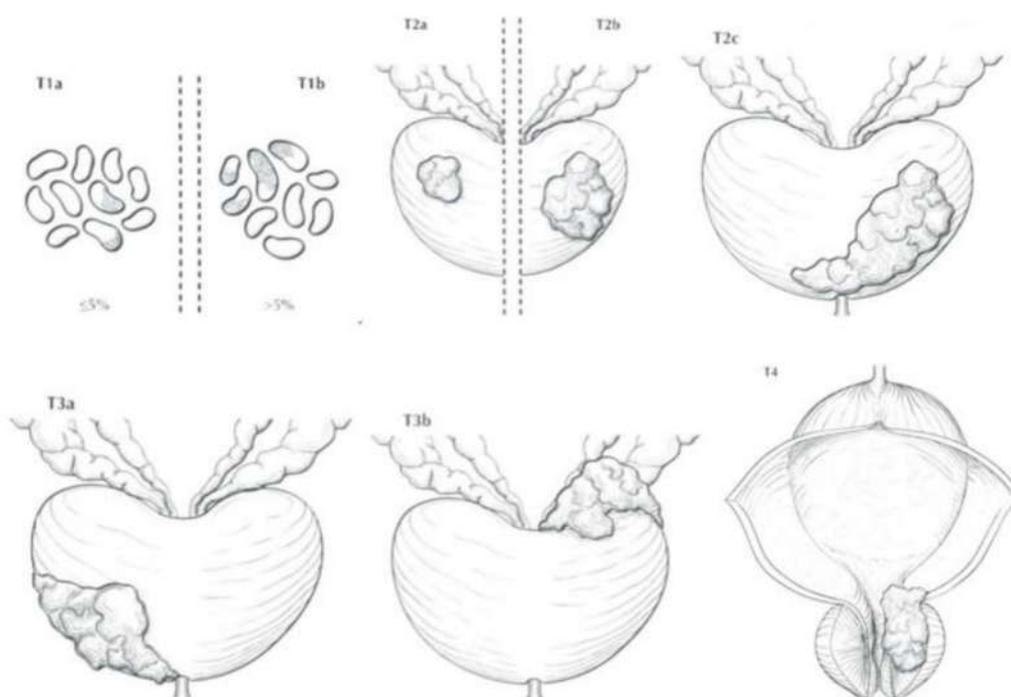
Es importante discriminar el potencial letal de cada neoplasia para establecer la mejor estrategia en su manejo. Diferenciando los tumores según el riesgo de causar la muerte al sujeto que los padece. Para ello es importante distinguir los diferentes grupos de riesgo según la historia natural de la enfermedad.

Clasificamos los pacientes con cáncer de próstata localizado teniendo en cuenta tres factores, el estadiaje T, que generalmente es proporcionado por el tacto rectal, el PSA y el resultado anatomopatológico de la biopsia prostática, determinando tres grandes grupos<sup>6</sup>:

- Bajo riesgo: PSA < 10 ng/ml y Gleason ≤ 6 y estadio clínico T1-T2a. Supervivencia global del 90% a 10 años (referencia protect). Supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años es aproximadamente del 92.1%.
- Riesgo intermedio: PSA 10-20 ng/m o Gleason 7 o estadio clínico T2b. Al igual que el bajo riesgo la supervivencia global es de alrededor del 90% (referencia protect). La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años es de aproximadamente el 71%. El cáncer de próstata de riesgo intermedio a su vez se divide en dos:
  - Riesgo intermedio favorable aquel que cumpla todas las características siguientes:
    - » Solo un factor de RI.
    - » G7 (3+4) o menos
    - » < 50% cilindros +.

**Tabla 1.** Estadíaje T clínico del TNM de la 8ª edición de la AJCC en cáncer de próstata<sup>7</sup>.

Estadío T clínico	
<b>Tx</b>	El tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>T1</b>	Tumor clínicamente inaparente que no es palpable
<b>T1a</b>	Hallazgo histológico incidental tumoral en un 5% o menos de tejido reseado
<b>T1b</b>	Hallazgo histológico incidental en más del 5% de tejido reseado
<b>T1c</b>	Tumor identificado por biopsia en uno o ambos lados, pero no palpable.
<b>T2</b>	Es palpable y confinado dentro de la próstata
<b>T2a</b>	Involucra la mitad de un lado o menos
<b>T2b</b>	Involucra más de la mitad de un lado pero no ambos lados
<b>T2c</b>	Tumor involucra ambos lados
<b>T3</b>	Tumor extraprostático que no está fijo ni invade estructuras adyacentes
<b>T3a</b>	Extensión extraprostática (unilateral o bilateral)
<b>T3b</b>	Inviade las vesículas seminales
<b>T4</b>	Inviade estructuras adyacentes. Que no sean vesículas seminales. Como esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores y/o pared pélvica



**Figura 5.** Estadíaje T del cáncer de próstata de la 8ª edición de la AJCC<sup>7</sup>.

- Riesgo intermedio desfavorable, con que cumpla un criterio:
  - » Más de 1 factor de RI
  - » G7 (4+3)
  - » >50% cilindros +.
- Alto riesgo: PSA >20 ng/ml o Gleason 8-10 o estadio clínico  $\geq$ T2c. La supervivencia libre de progresión bioquímica a los 10 años es aproximadamente del 38.8%. Según la guía europea (Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO—ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. European urology. 2019.) la mortalidad específica por cáncer de próstata

**Tabla 2.** Resumen indicaciones de radioterapia externa y braquiterapia según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) y American Urological Association (AUA) en cáncer de próstata de bajo riesgo, intermedio y alto. (Elaboración propia de la autora en base a<sup>6,10,11</sup>). Siglas: RTE: Radioterapia externa. BT: braquiterapia, BT-LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis, BQ-HDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis, HT: hormonoterapia. IMRT: radioterapia de intensidad modulada.

	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
NCCN	- RTE (altamente conformada + IGRT) - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) +/- HT corta +/- BT - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) + HT larga. - RTE + BQT +/- HT larga
EAU	- RTE (IMRT) - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT corta. Si no HT, escalar dosis. - RTE +/- BQ - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT larga - RTE + BQT (LDR o HDR) + HT larga.
AUA	- RT	- RT + HT - RT sin HT (recomendación débil en favorable)	- RTE (alta dosis) + HT

sin tratamiento a 10 años del 28.8% a 10 años y 35.5% a 15 años.

Respecto a la clasificación T clínica, se establece mediante la 8ª edición del TNM de cáncer de próstata<sup>7</sup>, mediante el tacto rectal (Tabla 1 y figura 5).

La Radioterapia es una forma de tratamiento de diversas entidades clínicas, si bien preferentemente de las neoplasias, que aprovecha la energía resultante de la interacción de diversas radiaciones con el medio con fines terapéuticos.

Otra definición refleja que la oncología radioterápica o radioterapia es una especialidad eminentemente clínica encargada en la epidemiología, prevención, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento y valoración pronóstica de las neoplasias, especialmente del tratamiento basado en las radiaciones ionizantes.

Los únicos tratamientos que han demostrado ser efectivos en cáncer de próstata localizado, son la cirugía y la radioterapia. Ambos igual de efectivos en términos de supervivencia global<sup>8</sup> con perfil de efectos secundarios diferentes en los pacientes pero que aportan la misma calidad de vida<sup>9</sup>. Así queda reflejado en las Guías de Práctica Clínica<sup>6,10,11,12</sup>.

Por lo tanto, la radioterapia es una opción de tratamiento del cáncer de próstata localizado en todos sus grupos de riesgo (Tabla 2).

Se pueden distinguir dos tipos de radioterapia; por un lado, la radioterapia de haz externo (RTE), que consiste en la emisión de radiaciones ionizantes generadas por una fuente externa de rayos X, y, por otro lado, la radioterapia interna o braquiterapia (BT), en la que una fuente emite radiaciones ionizantes desde el interior del cuerpo, directamente sobre el tumor.

La radioterapia ha experimentado enormes mejoras en las últimas décadas, lo cual ha permitido aumentar las dosis administradas de forma segura, lo que conocemos como escalada de dosis que ha permitido un aumento del control locorregional, supervivencia libre de enfermedad bioquímica, supervivencia libre de metástasis a distancia, mortalidad

específica por cáncer de próstata e incluso en algunas fuentes, el aumento de la supervivencia global por cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto<sup>13-18</sup>, sin embargo, varios ensayos aleatorizados fase III no han demostrado este aumento de supervivencia global<sup>15,19-22</sup>.

Esta escalada de dosis inicialmente se asoció con un aumento de la toxicidad, tanto a nivel vesical como rectal que produjo un impacto en la calidad de vida de estos pacientes<sup>23-25</sup>.

Por todo ello, el desarrollo tecnológico que ha sufrido la radioterapia durante las últimas décadas han tenido el objetivo mejorar la precisión del tratamiento disminuyendo la irradiación de los tejidos sanos de alrededor, y con ello, intentar disminuir la toxicidad que fue derivada de esta escalada de dosis.

La radioterapia externa es la modalidad de tratamiento con radiaciones ionizantes más usada en el tratamiento del cáncer de próstata. Consiste en una fuente de rayos X que un haz de radiación ionizante que se deposita sobre el área a tratar.

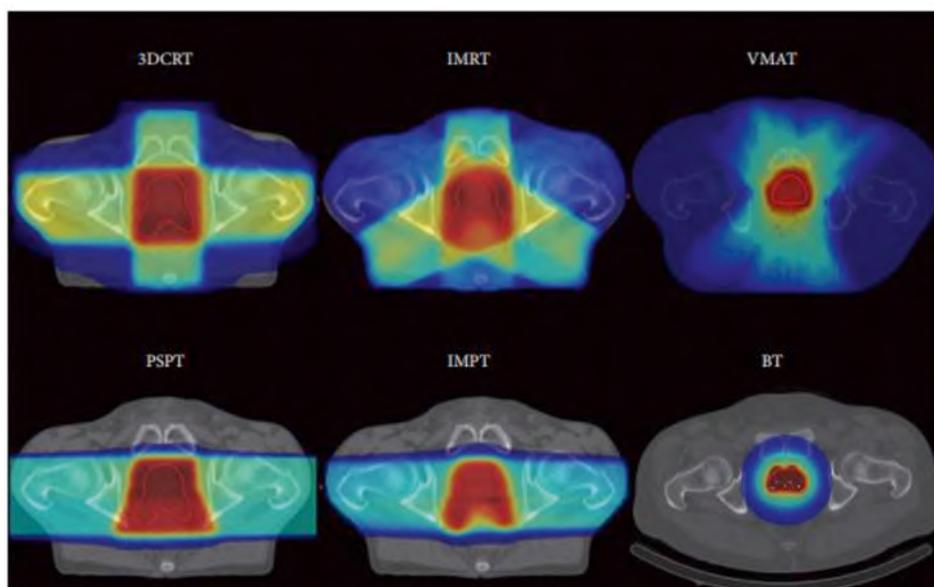
Hoy en día se usan distintos dispositivos para la administración de radioterapia externa como son aceleradores lineales de electrones (ALE), unidades de tomoterapia, cyber-knife y unidades de protonterapia. En ninguno de ellos se emite radiación alguna cuando el dispositivo no está funcionando<sup>26,27</sup>, lo cual proporciona una ventaja a los dispositivos más antiguos.

En los últimos 20 años, los métodos para administrar una dosis de radiación ionizante a un volumen blanco han cambiado de manera gradual. No obstante, las fases de un tratamiento con RTE han permanecido relativamente constantes a lo largo del tiempo, participando en todas las fases diferentes profesionales (médicos, técnicos, físicos, enfermeros, auxiliares...). Estas fases de radioterapia se pueden resumir en la Figura 6.

Gracias al desarrollo tecnológico que se han producido en las técnicas de imagen, como la tomografía computeriza-



**Figura 6.** Esquema de fases de tratamiento con radioterapia. Elaborado por la autora.



**Figura 7.** Ejemplos de distribución de dosis de RT 3D, IMRT, VMAT, protonterapia (PSPT), protonterapia de intensidad modulada (IMPT) y un plan de tratamiento de braquiterapia (BT) calculado sobre el mismo paciente. La superficie roja representa las regiones de dosis altas, la superficie amarilla las regiones de dosis altas intermedias, la superficie azul oscura las regiones de baja dosis y la superficie celeste las regiones de dosis intermedia<sup>30</sup>.

da (TC) o resonancia magnética (RM), ha mejorado la delimitación de volúmenes de tratamiento, siendo cada vez más precisas, surgiendo la necesidad de una mejor conformación de la dosis alrededor del volumen blanco para evitar en la medida de lo posible la irradiación de las estructuras críticas. Gracias a todo ello, un paso adicional a la radioterapia tridimensional (3D), fue la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Posteriormente, la terapia volumétrica de arco modulada (VMAT) o la terapia de "rapid arc" son técnicas avanzadas de IMRT que suponen una ganancia en eficiencia ya que disminuyen la duración de cada sesión de tratamiento<sup>28,29</sup>. (Figura 7).

La mejora tecnológica en cada una de las fases del tratamiento con radioterapia, el cálculo dosimétrico, la delimitación de volúmenes y posteriormente la verificación de

la posición real de la próstata previa a cada fracción de tratamiento, además de permitir la escalada de dosis que se ha mencionado previamente (de 66-70 Gy a 80 Gy), fuimos capaces de reducir la toxicidad. De otro modo, el desarrollo de la radioterapia moderna ha resultado en cifras crecientes de curación sin aumento de la toxicidad<sup>20,31-34</sup>.

Todo este desarrollo, además de permitir la escalada de dosis sin aumentar la toxicidad, ha permitido administrar el tratamiento con radioterapia de una forma más cómoda para el paciente. Tradicionalmente la radioterapia en el cáncer de próstata se ha administrado de forma fraccionada con una dosis total de 74-79 Gy, con una dosis diaria de 1.8 a 2.0 Gy por sesión (7-8 semanas), se conoce como fraccionamiento convencional. Estos avances que se han mencionado han permitido el denominado hipo-

fraccionamiento, conlleva una dosis mayor por fracción con un número menor fracciones, y con ello, un periodo total de tratamiento más corto, con una dosis total más baja. Radiobiológicamente este fraccionamiento tiene un efecto comparable al convencional<sup>35</sup>.

Este beneficio es más representativo en los pacientes que viven lejos de un centro de radioterapia y aquellos con bajo soporte social<sup>36,37</sup>.

Se redujo el número de sesiones a la mitad, 20 sesiones de 3 Gy, alcanzando una dosis total de 60 Gy, considerándose actualmente como estándar de tratamiento gracias al ensayo fase III CHHiP<sup>38,39</sup>.

Los ensayos RTOG 0415<sup>40</sup>, y PROFIT<sup>41</sup> son ensayos de inferioridad que confirmaron los resultados del ensayo CHHiP.

Existen cuatro ensayos aleatorizados de superioridad que confirman que el tratamiento hipofraccionado es al menos equivalente en eficacia y seguridad a los tratamientos convencionales normofraccionados<sup>42-47</sup>.

En los diferentes estudios la dosis del hipofraccionamiento varía entre 62 a 72 Gy en 2.4-3.4 Gy por fracción.

Posteriormente hemos sido capaces de reducir aún más el número de sesiones, administrando mayor dosis por sesión que es lo que se conoce como hipofraccionamiento extremo o ultrahipofraccionamiento. La radioterapia estereotáxica corporal, por sus siglas en inglés SBRT, es una forma extrema de hipofraccionamiento.

## 2. DESARROLLO

La radioterapia estereotáxica corporal es una forma extrema de hipofraccionamiento.

La estereotaxia es un método preciso de localización del volumen objetivo que utiliza coordenadas tridimensionales derivadas de técnicas de imagen. Por tanto, para la para la

SBRT se utilizan procedimientos de precisión más altos que para el fraccionamiento convencional<sup>48</sup>.

En la hipofraccionamiento extremo del cáncer de próstata se utilizan entre 3 y 7 fracciones de entre 6 y 10 Gy por fracción, repartidos en una o dos semanas, alcanzando una dosis total de entre 35 y 50 Gy (Figura 8).

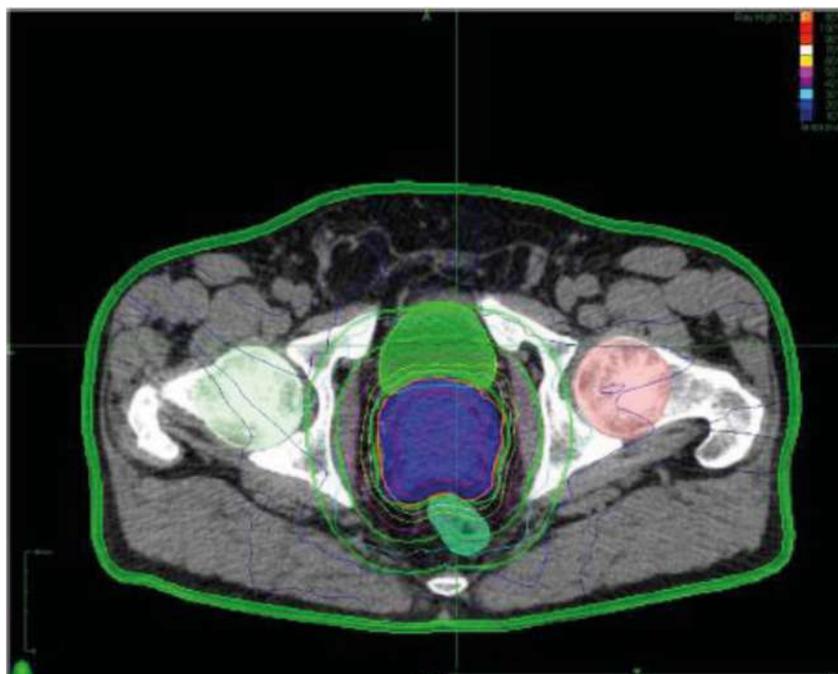
En algunos estudios se ha reflejado que, los efectos de los esquemas hipofraccionados sobre la supervivencia tumoral son mayores que los previstos por el modelo lineal-cuadrático. En resumen, las dosis totales administradas son sensiblemente inferiores que en los esquemas normofraccionados, lo cual supondría un menor efecto sobre las células neoplásicas. No obstante, existe evidencia de que las dosis altas por fracción no solo dañan a las células neoplásicas sino al estroma circundante, en parte mediado por la liberación de citoquinas. Todo ello explica, a pesar de que el modelo lineal cuadrático no es aplicable a los hipofraccionamientos extremos, la gran eficacia observada de la SBRT<sup>50,51</sup>.

### 2.1. Hipofraccionamiento extremo como tratamiento primario en cáncer de próstata

Existen múltiples estudios retrospectivos de hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata, en la Tabla 2 se resumen los estudios retrospectivos con dosis totales de entre 33.5 y 40 Gy, 6.7-8.0 Gy por fracción, que son las dosis más utilizadas con mayor población de pacientes.

Estos estudios publicados entre 2007 y 2015, tras una mediana de seguimiento de entre 14 y 55 meses el de mayor seguimiento, describen una supervivencia libre de progresión bioquímica de entre el 90 y el 100%.

Respecto a la toxicidad  $\geq$  G3 aguda y crónica fue del 0% en la mayoría de los estudios, tanto a nivel genitourinario como gastrointestinal.



**Figura 8.** Plan de tratamiento y distribución de dosis para SBRT en cáncer de próstata con una técnica no coplanar<sup>49</sup>.

**Tabla 2.** Tabla comparativa estudios retrospectivos SBRT prostática. Elaborado por autores en base a<sup>52-57</sup>. Toxicidad por RTOG (Radiation therapy oncology group). GU: genitourinario. GI: gastrointestinal. SLPB: supervivencia libre de progresión bioquímica.

	N	Dosis total/ Dosis fracción	Seguimiento mediano	SLEB	Toxicidad G3	Toxicidad G2 GU	Toxicidad G2 GI
<b>Madsen 2007</b>	40	33,5 Gy/6,7 Gy (5 sesiones)	41 meses	90%	0%	20%	8%
<b>Loblaw 2013</b>	84	35Gy/7Gy (5 sesiones)	55 meses	98%	0%	7%	5%
<b>Chen 2013</b>	100	36.25Gy/7.25Gy (5 sesiones)	27 meses	99%	GU/GI aguda 0% GU crónica 1%	Aguda 35% Crónica 31%	Aguda 5% Crónica 1%
<b>Bolzicco 2013</b>	100	35Gy/7Gy (5 sesiones)	36 meses	95%	0%	Aguda 5% Crónica 1%	Aguda 18% Crónica 1%
<b>Tree 2014</b>	51	36.25Gy/7.25Gy (5 sesiones)	14 meses	100%	0%	22%	14%
<b>Rana 2015</b>	102	35-40Gy/7-8Gy (5 sesiones)	52 meses	100%	0%	9.9%	3%

Respecto a la toxicidad gastrointestinal G2, osciló entre el 3 y el 13%. Como toxicidad crónica alrededor de 1% en los estudios que la describen.

En relación a la toxicidad genitourinaria G2 osciló entre el 5 y el 22%. Siendo la crónica del 1% en los estudios que la especifican.

Existen dos revisiones sistemáticas<sup>58,59</sup> publicadas en 2013 y 2015. La más reciente de ella incluyeron estudios publicados entre 1990 y 2014. Incluyó fraccionamientos de hipofraccionamiento moderado, con dosis de entre 2.5 y 4 Gy por fracción, e hipofraccionamiento extremo, con dosis por fracción de entre 5 y 10 Gy por sesión en 4-7 fracciones.

Los resultados de todos los estudios retrospectivos y las revisiones sistemáticas ofrecieron resultados prometedores para la SBRT prostática, sin embargo, con tan solo resultados a 5 años, recomendaban que el hipofraccionamiento extremo sólo debía realizarse dentro de un ensayo clínico, debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

En la última década, los datos de los ensayos fase I-II, utilizando IMRT<sup>60-64</sup>, han demostrado que los resultados de toxicidad y eficacia del hipofraccionamiento extremo son comparables a los del fraccionamiento convencional.

Respecto a la calidad de vida, un estudio de cohortes retrospectivo<sup>65</sup> publicado en 2015, muestra que los resultados de calidad de vida generados por el paciente son similares entre la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la SBRT y la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) a los 2 años.

Según un estudio de Kim<sup>66</sup>, publicado en 2014, no se recomiendan dosis mayores de 9 Gy por fracción, ni dosis totales mayores de 45 Gy, debido a un mayor riesgo de toxicidad.

Es un estudio fase I/II de aumento de dosis, se incluyeron 91 pacientes reclutados entre 2006 y 2011 diagnosticados de cáncer de próstata de bajo riesgo y riesgo intermedio, recibieron 45 Gy en 5 fracciones de 9 Gy por fracción, 47.5 Gy en 5 fracciones de 9.5 Gy por fracción, o 50 Gy en 5 fracciones

de 10 Gy por fracción. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, el 6,6% de los pacientes tratados con 50 Gy repartidos en 5 fracciones de 10Gy presentaron toxicidad rectal tardía  $\geq$  grado 3, con un total de 5 pacientes que requirieron colostomía.

Los estudios en los que los pacientes son tratados con dosis totales de entre 33.5-36.25 Gy en 5 fracciones de 6.7-7.25 Gy por fracción comunican buenos resultados con toxicidades aceptables, si bien continuaba siendo necesario seguimientos más largos para resultados a largo plazo.

En la Tabla 3 se resumen los ensayos prospectivos de SBRT próstata con al menos 3 años de seguimiento.

Los resultados a largo plazo de tratamiento con SBRT prostática han sido reportados por Meier<sup>70</sup> y King entre otros autores<sup>68</sup> (Tabla 3).

El estudio multiinstitucional de Meier reclutó a 309 pacientes con enfermedad de bajo riesgo e intermedio.

El tratamiento fue sobre la próstata exclusiva y vesículas seminales, con una dosis total de 40 Gy en 5 fracciones de 8 Gy sobre la próstata y las vesículas seminales a 36.25 Gy en 5 fracciones de 7.25 Gy.

Tras una mediana de seguimiento de 61 meses, el 1.6% de los pacientes reportaron toxicidad grado 3, todos ellos fueron toxicidad genitourinaria. No se informó toxicidad grado 4-5.

Respecto a los resultados en eficacia, la supervivencia global a 5 años fue del 95.6%, siendo las tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica del 97.1%.

Por otro lado, King realizó un análisis conjunto de 1100 pacientes, incluidos en distintos ensayos prospectivos fase 2 de pacientes con cáncer de próstata localizado de diferentes instituciones tratados entre 2003 y 2013 con SBRT.

Tras una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años para la

**Tabla 3.** Tabla comparativa de ensayos prospectivos fase I y II de SBRT de próstata con al menos 3 años de seguimiento (Elaborado por autores en base a<sup>60,67-77</sup>). N: número de pacientes. SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica. GI: gastrointestinal, GU: genitorurinario, BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo, fx: fracciones, TDA: terapia deprivación androgénica, NR: no reportado, CTC criterios toxicidad común, CTCAE: Criterios terminología comunes para efectos adversos, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group.

Autor	N	Mediana seguimiento (meses)	Dosis	TDA	SLEB	Toxicidad GI tardía ≥G3	Toxicidad GU tardía ≥G3
Kishan et al, fase II, abstract	1644 (BR 892, RI 752)	86.4	33.5-40Gy en 4-5 fx	4%	5 años: BR 98%, RI 96% 10 años: BR 94%, RI 90%	0.06% G4 (CTCAE v3/RTOG)	2% G3 0.06% G4 (CTCAE v3/RTOG)
King et al, fase II	1100 (BR 641, RI 334, AR 125)	36	35-40Gy en 4-5 fx	14%	5 años 93%: BR 95%, RI 84%, AR 81%	NR	NR
Widmark et al, randomizado, fase III, abstract	1200 RI 600 SBRT	50	42.7Gy en 7 fx o 78Gy en 39 fx	0%	NR	2% G2 a los 2 años (SBRT) RTOG	5% G2 a los 2 años (SBRT) RTOG
Meier et al, fase II, abstract	309 (BR 172, RI 137)	61	40Gy en 5fx	NR	5 años 97%: BR 97%, RI 97%	0% CTCAE v3	2% CTCAE v3
Quon et al, randomizado fase II	152 (BR 20 RI 129)	47	40Gy en 5fx (semanalmente o días alternos)	5%	NR	2% RTOG	5% RTOG
Zelevsky and Kollmeier, fase I, abstract	136 (BR +RI)	66, 54, 36, 30 (de menor a mayor dosis)	32.5, 35, 37.5 y 40 en 5fx, 35 a 40 en 5 fx	NR	3 años 83%, 85%, 90%, 98% (de baja a alta dosis)	0%	1%
Loblaw et al, fase I/II	114 (BR 102, RI 12)	35Gy: 115 40Gy: 83	35 a 40Gy en 5 fx	0.9%	10 años 35Gy recaída bioquímica 13%	1% RTOG	0% RTOG
Hannan et al, fase I-II	91 (BR 33, RI 58)	54	45 a 50Gy en 5fx	17%	5 años 99%: BR 100%, RI 98%	7% CTCAE V3	6% CTCAE V3
Loblaw et al, fase I-II	84 BR	55	33Gy en 5 fx	1%	5 años 98%	1% RTOG	0% RTOG
McBride et al, fase I	45 BR	45	36.3 a 37.5 en 5fx	0%	3 años 98%	4% CTCAE v4	2% CTCAE v4
Madsen et al, fase I-II	40 BR	41	33.5Gy en 5 fx	NR	4 años 90%	0% CTC v2	0% CTC v2

enfermedad de bajo riesgo fue del 95%, la del riesgo intermedio del 84%, y la de alto riesgo del 81%.

Se han actualizado los resultados de esta serie, publicado recientemente como abstract 67, con 1644 pacientes (892 de bajo riesgo y 752 de riesgo intermedio), con una mediana de seguimiento de 7,2 años. (Tabla 3).

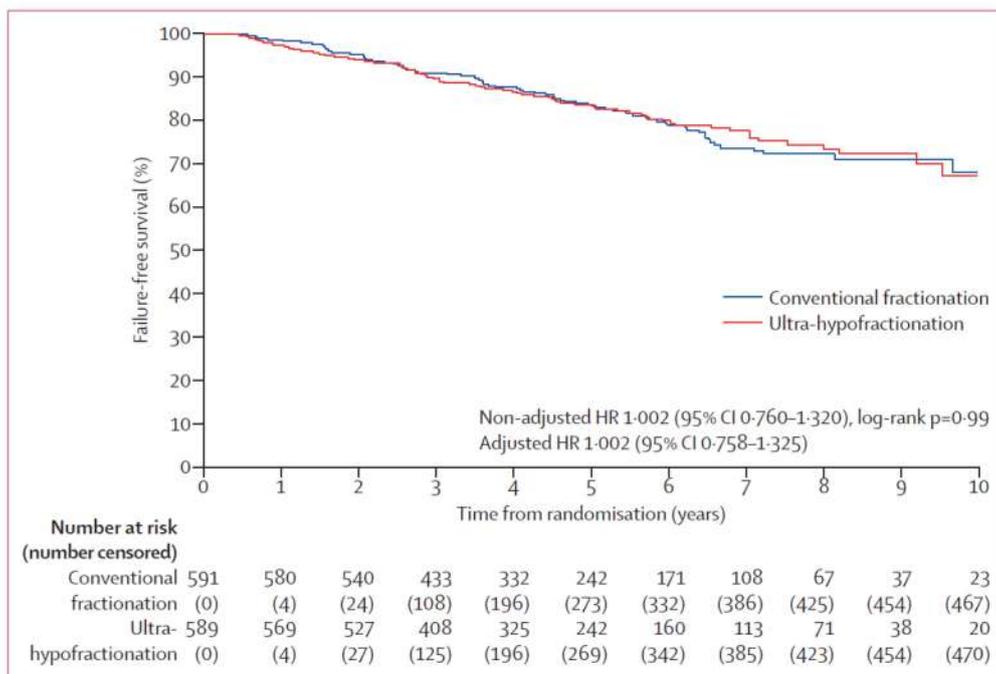
Si bien los datos de los ensayos fase I-II sobre SBRT de próstata son alentadores, los datos de los ensayos clínicos fase III eran esperados con impaciencia. Hay dos ensayos fase III publicados en la actualidad, el ensayo PACE B que ha publicado sus resultados en toxicidad aguda, y el ensayo HYPO, que recientemente ha publicado sus resultados no solo en toxicidad aguda sino en eficacia tras una mediana de seguimiento de 5 años.

El ensayo HYPO<sup>78,79</sup>, sueco, es un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto que ha aleatorizado a 1200 pacientes

diagnosticados de cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio principalmente, a recibir tratamiento con fraccionamiento convencional de radioterapia (78Gy en 39 fracciones de 2 Gy por sesión), frente a recibir ultrahipofracionamiento con una dosis total de 42,7 Gy en 7 fracciones de 6.1 Gy.

Las características de los pacientes fueron repartidas entre ambos brazos de tratamiento de forma homogénea:

- Mediana de edad de 68-69 años (64-72 años)
- Performance Status (PS) 0-2.
- Cáncer de próstata riesgo intermedio 89%, cáncer de próstata de alto riesgo 11%, ya fuera por T3a o Gleason ≥8.
- Mediana de PSA 8.6ng/dl (rango 5.7-12.2 ng/ml). ≤10ng/ml 60-61%.



**Figura 9.** Kaplan Meier supervivencia libre de progresión<sup>79</sup>. HR: Hazard ratio.

- Gleason 6: 17-18%; Gleason 7: 75-76%; ≥ Gleason 8: 6-7%.
- T1c 49-53%, T2 47-43%, T3a 4-5%.

En un 80% de los casos la técnica de tratamiento fue radioterapia tridimensional (3D), y un 20% mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o terapia volumétrica de arco modulada (VMAT), también denominada terapia de “rapid arc”.

Se utilizaron fiduciales en el 90% de los pacientes. El volumen objetivo clínico, CTV fue definido únicamente la próstata sin incluir las vesículas seminales. La delimitación de mismo fue mediante tomografía computerizada (TC), se recomendaba la utilización resonancia magnética (RM) como guía, pero no se consideró obligatorio. En los pacientes en los que se utilizaron fiduciales el margen de CTV a PTV fue de 7 mm en todas las direcciones. Cuando no se utilizaron fiduciales, el 10% restante, se utilizó la técnica beamCath<sup>80</sup>, en el que el margen de CTV a PTV fue de 6 mm en todas las direcciones salvo el recto que fue de 4 mm.

El recto, el canal anal, la vejiga urinaria, el bulbo peneano y las cabezas femorales se delinearon como órganos en riesgo.

En el grupo del hipofraccionamiento extremo de 7 sesiones de 6.1 Gy, se administraron a lo largo de 2.5 semanas, 3 fracciones a la semana.

El objetivo primario fue la supervivencia libre de recaída, definido como el tiempo libre hasta la recaída bioquímica o progresión clínica. La recaída bioquímica se definió como PSA nadir + 2 ng/ml.

Los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión bioquímica, la supervivencia libre de enfermedad clínica, la supervivencia específica por cáncer de próstata, la supervivencia global, la proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta de PSA, el tiempo hasta el cambio

del tratamiento (es decir, el comienzo de la terapia de deprivación androgénica), la calidad de vida y la toxicidad.

La supervivencia libre de recaída a los 5 años fue del 84% (IC 95% 80-87) en el grupo del ultrahipofraccionamiento y del 84% (IC95% 80-87) en el grupo de fraccionamiento convencional (log-rank p = 0.99) (figura 9).

No hubo diferencias significativas en la supervivencia global a los 5 años entre los brazos de tratamiento, siendo del 94% (IC 95% 92-96) en el grupo del ultrahipofraccionamiento frente al 96% (IC95% 95-98) en el grupo de fraccionamiento convencional, HR 1.11 (IC 95% 0.73–1.69).

Respecto a los resultados en toxicidad generados por el paciente, se apreció una mayor frecuencia de toxicidad urinaria aguda ≥ Grado 2 en el grupo de ultrahipofraccionamiento (28%) tras finalizar la radioterapia frente al fraccionamiento convencional (23%). Siendo el NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar) de 20. Figura 10.

No hubo diferencias significativas en la toxicidad urinaria o intestinal ≥ Grado 2 entre los dos grupos de tratamiento en ningún momento tras haber finalizado la radioterapia, excepto por un aumento de la toxicidad urinaria tras un año de seguimiento en el grupo de ultra hipofraccionamiento (6%) en comparación con el fraccionamiento convencional (2%), (Figuras 10 y 11).

Tras 5 años de seguimiento, la toxicidad urinaria ≥ G2 fue del 5% en el grupo del ultrahipofraccionamiento y del 5% en el grupo del fraccionamiento convencional, mientras que la frecuencia de toxicidad intestinal fue del 1% y el 4%, respectivamente (figuras 10 y 11). La función eréctil disminuye de casi el 70% al inicio de la radioterapia al 35% a los 5 años, sin diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento (figura 12).

Respecto a la toxicidad generada por el médico, la toxicidad urinaria tardía ≥G2 fue de 13% en el grupo del hipo-

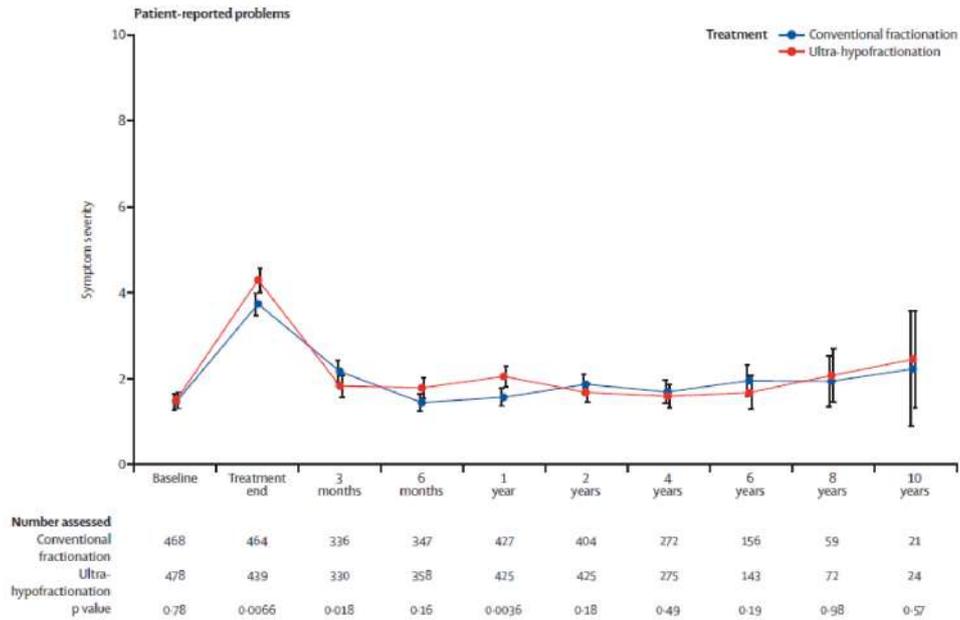


Figura 10. Toxicidad urinaria generada por el paciente<sup>79</sup>.

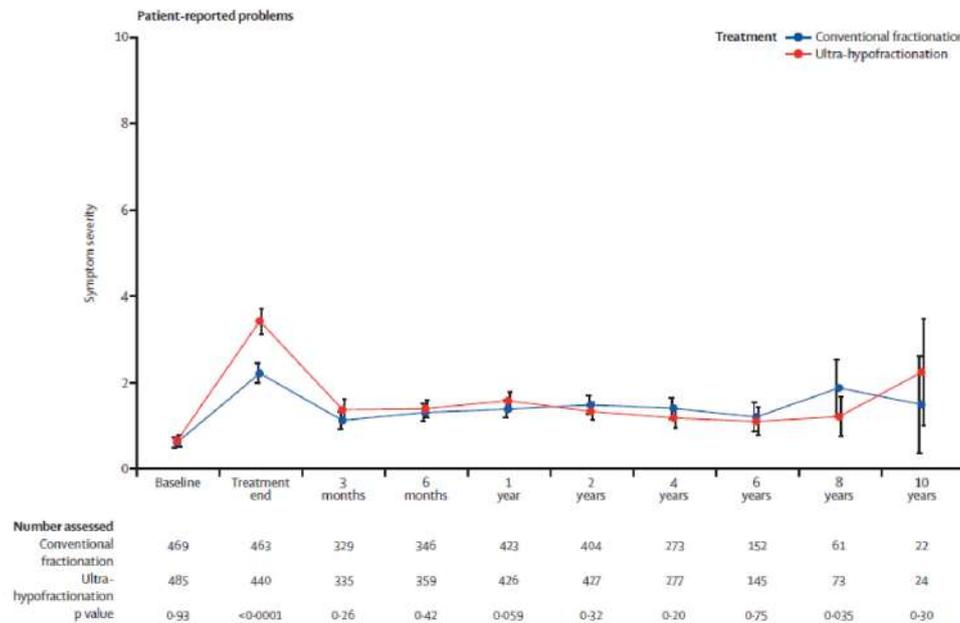


Figura 11. Toxicidad rectal generada por el paciente<sup>79</sup>.

fraccionamiento y del 9% en el grupo del fraccionamiento convencional a los 2 años de seguimiento y del 18% y el 17% a los 5 años de seguimiento, respectivamente.

En relación a la toxicidad intestinal  $\geq$  Grado 2 fueron del 6% en el grupo del ultrahipofraccionamiento y del 5% en el grupo de fraccionamiento convencional a los 2 años de seguimiento y del 10% en ambos grupos a los 5 años de seguimiento.

En resumen, los resultados en toxicidad del ensayo HYPO, los pacientes del grupo el ultrahipofraccionamiento informaron niveles significativamente más altos de síntomas agudos urinarios e intestinales. No se observaron diferencias significativas en la función eréctil informada por el paciente entre los grupos de tratamiento.

El estudio PACE B<sup>81</sup> (NCT01584258), es un ensayo de no inferioridad, internacional, multicéntrico fase III, aleatorizado, abierto, que aleatorizó a 874 hombres con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio principalmente, a recibir fraccionamiento convencional o ultrahipofraccionamiento.

Las características de los pacientes fueron repartidas entre ambos brazos de tratamiento de forma homogénea:

- Mediana de edad de 69 años (65-74 años)
- Performance Status (PS) 0-2. PS 2 <1%.
- Cáncer de próstata bajo riesgo 7-9%, cáncer de próstata de riesgo intermedio 91-93%.

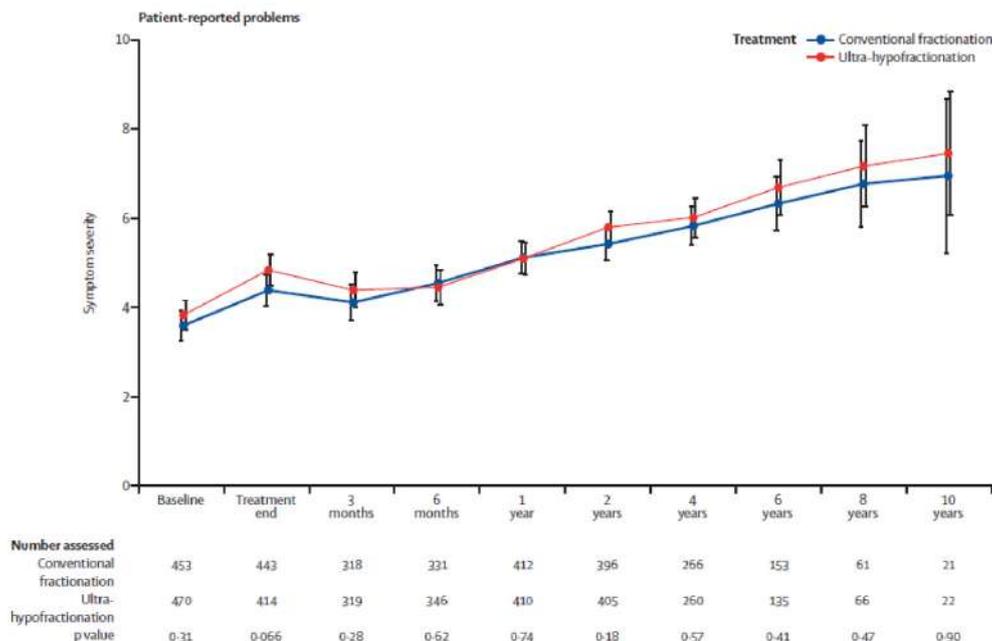


Figura 12. Función eréctil generada por el paciente<sup>79</sup>.

- Mediana de PSA 8 ng/dl (rango 5.5-11 ng/ml). ≤10ng/ml 69%. 10-20ng/ml 31-32%.
- Gleason 6 (3+3): 15-19%; Gleason 7 (3+4): 81-85%.
- T1c 18%, T2 (a,b,c) 82%.

La simulación se realizó mediante TC, se recomendó la previa inserción de fiduciales en la próstata, pero no se consideró obligatorio (73% en el brazo de la SBRT), recomendándose fusión con RM. Previo al TC se recomendó la preparación mediante enema y llenado moderado de la vejiga.

Respecto a los volúmenes de tratamiento, el CTV incluyó en los pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo la próstata exclusiva, y en los pacientes de riesgo intermedio, se incluyó además 1cm proximal de las vesículas seminales. La expansión de CTV a PTV en el brazo de la SBRT prostática recomendado fue isométrico de 4 a 5 mm, excepto posteriormente que se recomendó de 3 a 5 mm. No se permitió el tratamiento con terapia de deprivación androgénica.

La planificación de tratamiento se realizó en el 74% de los casos mediante VMAT.

El fraccionamiento convencional consistió 78 Gy en 39 fracciones. Tras los resultados publicados del ensayo CHHiP se incluyó como brazo control el fraccionamiento de 62 Gy en 20 fracciones de 3,1 Gy, que finalmente representó el 69% del brazo control. El brazo experimental de SBRT consistió

en 5 fracciones de 7.25 Gy, diarias en una semana o días alternos en dos semanas, según la disposición de cada centro, alcanzando una dosis total de 36.25 Gy.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión bioquímica o clínica, del cual aún no tienen resultados maduros.

Han publicado sus resultados en toxicidad aguda en el que no se encontraron diferencias entre el brazo del fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento moderado, y el brazo de radioterapia estereotáxica corporal.

Los efectos gastrointestinales ≥ Grado 2 fue del 12% en el brazo control y del 10% en el brazo de la SBRT, (IC 95% 6.2 a 2.4, p = 0.38) (Tabla 4 y Figura 13).

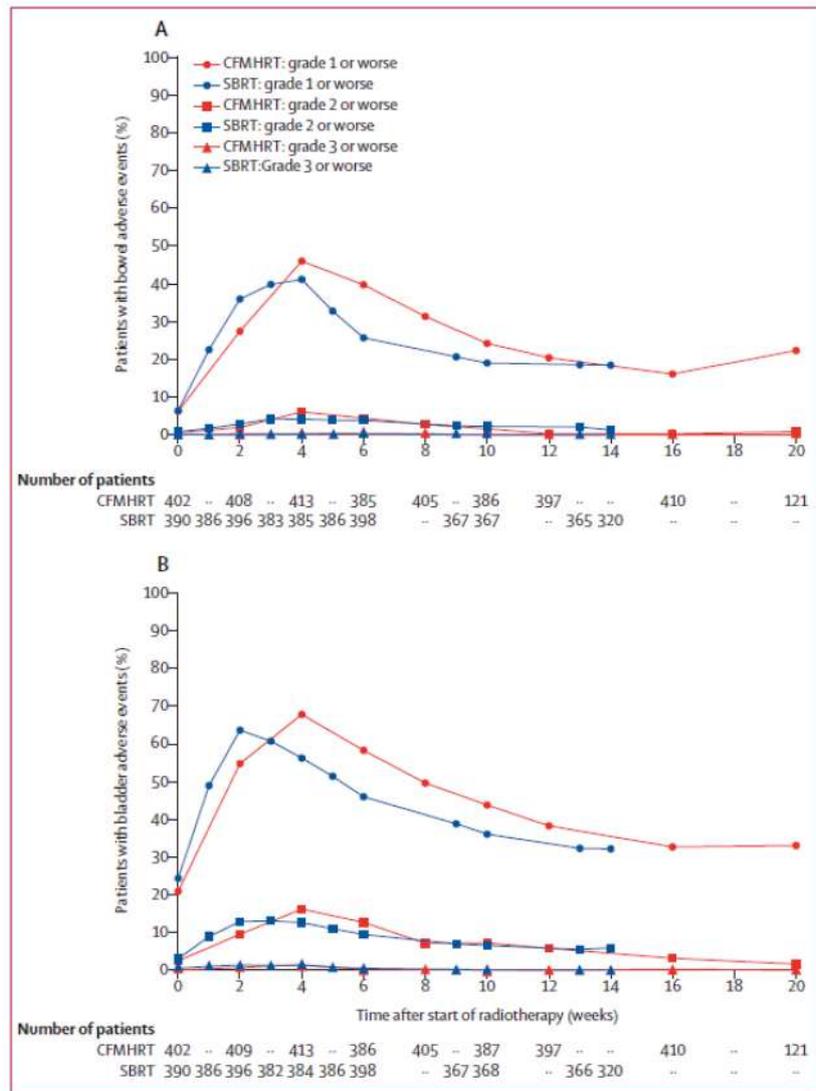
Al igual sucede con la toxicidad genitourinaria ≥ Grado 2 que fue del 27% en el brazo control frente al 23% en el grupo de la SBRT (IC 95% 10 a 1.7; p = 0.16) (Tabla 4 y Figura 13).

Existen otros dos ensayos clínicos en marcha del que aún no se han publicado resultados. El ensayo HEAT (NCT01794403) que compara el fraccionamiento convencional con una dosis total de 70.2 Gy en 26 fracciones frente a ultrahipofraccionamiento, 36.25 Gy administrada en 5 fracciones de 7.25 Gy. Por otro lado, el ensayo NRG GU005 (NCT03367702) aleatoriza a los pacientes a recibir fraccionamiento convencional con una dosis total de 70 Gy en

Tabla 4. Eventos adversos del grupo de RTOG del ensayo PACE B<sup>81</sup>.

	Conventionally fractionated or moderately hypofractionated radiotherapy (n=432)				Stereotactic body radiotherapy (n=415)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Gastrointestinal	264 (61%)	49 (11%)	4 (1%)	0	219 (53%)	42 (10%)	1 (<1%)	0
Genitourinary	254 (59%)	111 (26%)	6 (1%)	1 (<1%)	236 (57%)	86 (21%)	8 (2%)	2 (<1%)

Data are n (%). No death due to adverse events were reported.



**Figura 13.** Toxicidad aguda por el grupo RTOG gastrointestinal (A) y genitourinario (B)<sup>81</sup>. Siglas: CFMHRT: Radioterapia con fraccionamiento convencional hipofraccionamiento moderado. SBRT = radioterapia estereotáxica corporal.

28 fracciones de 2.5Gy, frente al ultrahipopfraccionamiento, 36.25 Gy administrada en 5 fracciones de 7.25Gy.

El estudio PATRIOT<sup>82</sup>, es un ensayo fase II, multicéntrico, que aleatorizó a 52 hombres con cáncer de próstata localizado cT1-2b, Gleason  $\leq 7$  y PSA  $\leq 20$  ng/ml.

Comparó 40 Gy en cinco fracciones de 8 Gy administradas a días alternos o con frecuencia semanal. Los resultados publicados hasta ahora sugieren una mejor calidad de vida relacionada con la función intestinal y urinaria (a los 3 meses de finalización del tratamiento) en el esquema de administración semanal, a la espera de resultados a largo plazo.

Respecto a la SBRT de próstata en pacientes de **alto riesgo**, no disponemos de ensayos clínicos comparativos frente al fraccionamiento convencional o el hipofraccionamiento moderado, en el ensayo HYPO que se ha desglosado previamente, tan solo incluyó un 11% de pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

Se comunicó como abstract en 2016 el ensayo SPORT 83, un estudio retrospectivo que comparó el fraccionamiento de 36.25 Gy en 5 fracciones de 7.25 Gy a la próstata frente al mismo fraccionamiento a la próstata + pelvis a 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy).

Otro estudio de SBRT en cáncer de próstata de alto riesgo<sup>84</sup> que comparó los resultados de dos ensayos clínicos, el ensayo pHART8, que incluyó 30 pacientes de alto riesgo que recibieron 40 Gy repartidos en 5 fracciones de 8 Gy a la próstata y 30 Gy repartidos en 5 fracciones de 6 Gy a las vesículas, con una mediana de seguimiento de 5.6 años. Por otro lado, el ensayo SATURN, que incluyó 30 pacientes que recibieron 40 Gy en 5 fracciones de 8 Gy a la próstata, y 25 Gy en 5 fracciones de 5 Gy a la pelvis y vesículas seminales. La tasa fracaso bioquímico a 5 años fue del 14.6% en el ensayo 1 vs 0% en el ensayo 2. La supervivencia global a 5 años fue del 93.2% en el ensayo 1 y del 96.7% en el ensayo 2, siendo los resultados no estadísticamente significativos ( $p = 0.86$ ). La toxicidad gastrointestinal y sexual tardía fue significativamente peor en ensayo 1 pero no hubo diferencias en la toxicidad genitourinaria tardía. Tabla 5.

Por tanto, añadir la pelvis en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo en el hipofraccionamiento extremo aportó mayor control de PSA, pero no mejores resultados en supervivencia global.

Ya existen ensayos clínicos en los que se evalúan la posibilidad de tratar el cáncer de próstata localizado en una o dos fracciones.

**Tabla 5.** Efectos adversos tardíos según CTCAE genitourinarios, gastrointestinales y sexuales en los ensayos 1 (pHART8) y 2 (SATURN)<sup>84</sup>.

Cumulative worst late toxicity	Trial 1 (n = 30)	Trial 2 (n = 30)	P value
<b>Gastrointestinal</b>			<b>.0094</b>
Grade 0	2 (6.67%)	12 (40.00%)	
Grade 1	16 (53.33%)	9 (30.00%)	
Grade 2	11 (36.67%)	9 (30.00%)	
Grade 3	1 (3.33%)	0 (0.00%)	
<b>Genitourinary</b>			<b>.8582</b>
Grade 0	2 (6.67%)	3 (10.00%)	
Grade 1	11 (36.67%)	9 (30.00%)	
Grade 2	17 (56.67%)	18 (60.00%)	
Grade 3	0 (0.00%)	0 (0.00%)	
<b>Sexual</b>			<b>.0460</b>
Grade 0	4 (13.33%)	9 (30.00%)	
Grade 1	11 (36.67%)	15 (50.00%)	
Grade 2	11 (36.67%)	6 (20.00%)	
Grade 3	4 (13.33%)	0 (0.00%)	

Bolded P values are statistically significant.

En 2019 se publicó el ensayo STAR2 85, un ensayo clínico fase II, que incluyó a 30 pacientes con cáncer de próstata localizado, de bajo riesgo y riesgo intermedio favorable y desfavorable. Todos recibieron 2 fracciones de 13 Gy (26 Gy). Tras una mediana de seguimiento de 49.3 meses. Un solo paciente presentó fracaso bioquímico a lo largo del seguimiento, no hubo toxicidad aguda ≥ Grado 3, un paciente presentó toxicidad genitourinaria tardía Grado 3 (retención orina), un paciente presentó toxicidad gastrointestinal Grado 3 por hemorroides y tres pacientes presentario disfunción eréctil (Tabla 6).

En 2017 se publicó un ensayo clínico aleatorizado fase II de 30 pacientes, publicado como abstract únicamente<sup>86</sup>, comparó 5 fracciones de 9 Gy frente a fracción única de 24 Gy. Presentaron mayor toxicidad aguda genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) Grado I los pacientes sometidos a fracción única (GU 41% vs 18% y GI 8% vs 0%), aunque los resultados de calidad de vida no revelaron diferencias, ya que al mes del tratamiento se equilibró la toxicidad reduciendo significativamente en el brazo de la sesión única.

Otro ensayo fase I/II de un solo brazo actualmente en marcha (NCT03294889) compara SBRT de una sola fracción de 19Gy en la próstata, con o sin vesículas seminales se está realizando actualmente con el objetivo de recoger 45 pa-

cientes para evaluar la toxicidad y el riesgo de fracaso bioquímico a los 3 años.

Aunque estos estudios ofrecen resultados prometedores hacia el futuro para administrar SBRT en una sola fracción, el número pequeño de pacientes y el corto seguimiento hace que sean necesarios resultados a largo plazo para evaluar mejor su eficacia y riesgo de toxicidad tardía.

En relación a la metodología de la SBRT prostática, es importante y todos los estudios utilizan la IGRT, está debatiendo cual es el mejor método en la actualidad.

Respecto al uso o no de fiduciales para el hipofraccionamiento extremo en cáncer de próstata, en 2016 se publicó una revisión de O'Neill et al<sup>87</sup>, que incluyó 50 estudios, la mayoría retrospectivos, 18 prospectivos. Los fiduciales se colocaron vía transrectal o transperineal (Figura 14), generalmente se realiza de forma transperineal dada la experiencia en braquiterapia. Estableció que mínimo eran necesario tres fiduciales si se trataban de semillas (Figura 15), para ver los diferentes ejes del espacio, y el material más utilizado fue el oro, que es el que mejor se ve en la IGRT. En el caso de hilos de oro con dos sería suficiente.

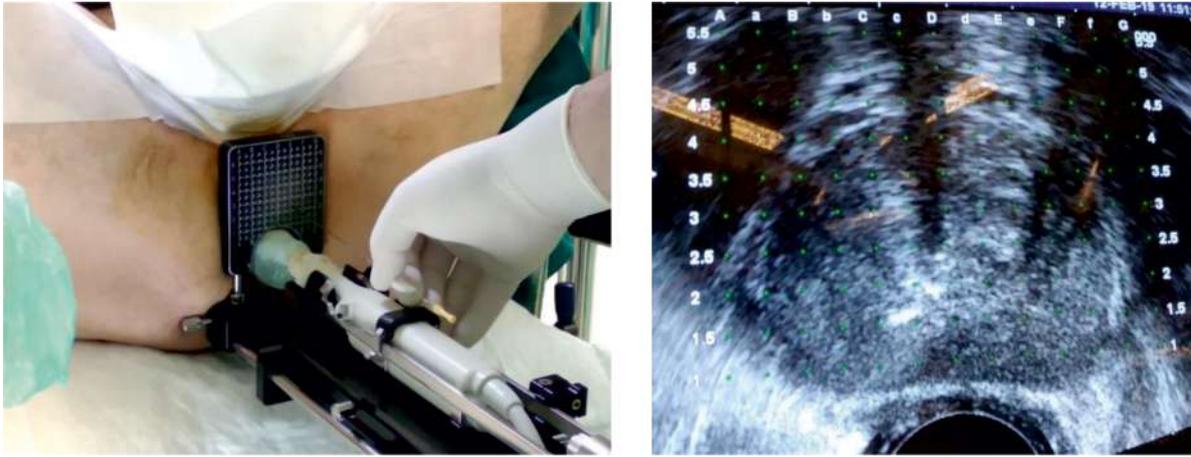
Establecen como posible debilidad para este procedimiento, que los marcadores pueden migrar, pero que lo que mas comúnmente se aprecia es la deformación de la glandula prostática, como por ejemplo si se utiliza terapia hormonal, en tal caso la próstata puede hacerse mas pequeña y los marcadores acercarse entre ellos. Sin embargo, en la práctica clínica, es poco probable que que la migración o las deformaciones sean limitaciones significativas para la utilización de los marcadores fiduciales para la radioterapia de próstata.

Otro inconveniente sería en el caso de utilizar imagen 2D como las placas ortogonales que se usan para la IGRT en el caso d marcadores fiduciales, puede hacernos no apreciar la deformación del recto en los diferentes días del tratamiento, que según los diferentes estudios puede ser importante y variar la administración del tratamiento.

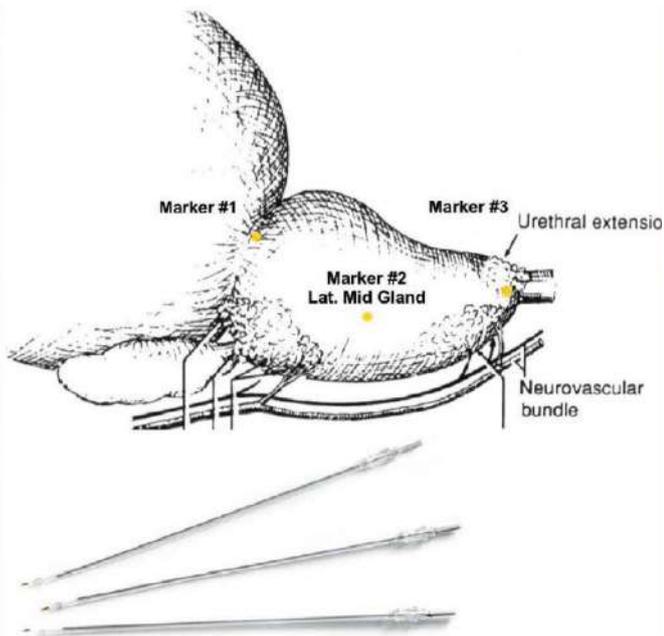
Finalmente concluyen, que la evidencia respalda el uso de fiduciales si no disponemos de CBCT de alta resolución, es decir si la IGRT la vamos a realizar mediante maching óseo. Por lo que, si disponemos de un CBCT de alta resolución, podría no ser imprescindible el uso de fiduciales. Se necesitan más estudios para establecer si una técnica es mejor que otra para posicionar con mayor precisión cada día de tratamiento al paciente.

**Tabla 6.** Toxicidades agudas y tardías según escala CTCAE ensayo STAR2<sup>85</sup>.

Cumulative worst toxicity	CTCAE toxicity grade			
	0	1	2	3
<b>Acute period (N = 30)</b>				
GI	21 (70%)	8 (26.67%)	1 (3.33%)	0 (0%)
GU	4 (13.33%)	14 (46.67%)	12 (40%)	0 (0%)
Sexual	16 (53.33%)	12 (40%)	1 (3.33%)	1 (3.33%)
<b>Late period (N = 30)</b>				
GI	19 (63.33%)	7 (23.33%)	3 (10%)	1 (3.33%)
GU	4 (13.33%)	13 (43.33%)	12 (40%)	1 (3.33%)
Sexual	7 (23.33%)	8 (26.67%)	13 (43.33%)	2 (6.67%)



**Figura 14.** Implantación transperineal de marcadores fiduciales con control ecográfico. Elaborado por la autora.



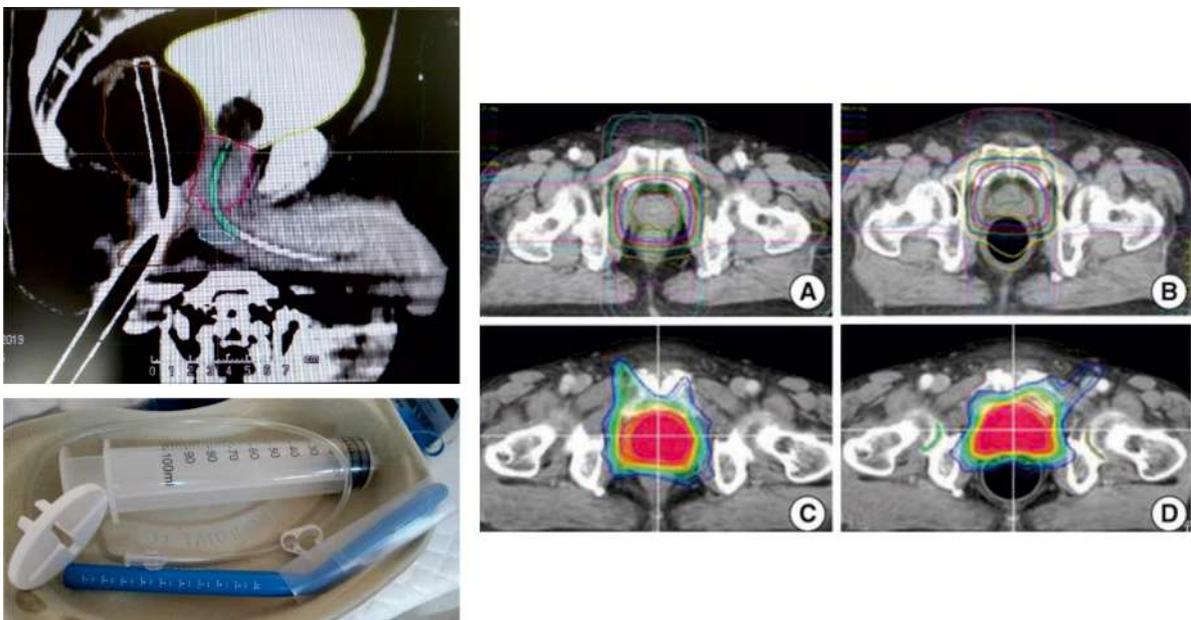
**Figura 15.** Esquema marcadores fiduciales próstata<sup>87</sup>.

Respecto al uso de balón rectal<sup>88</sup>, su objetivo es el de inmovilizar la próstata y mejorar la dosimetría clínica, pero por el momento no ha demostrado beneficios clínicos. Respecto a su uso, se introduce una sonda a nivel rectal, específica con un globo vacío, que una vez introducida se rellena de unos 80-100 cc de aire. Figura 16.

### 2.1.1. ¿Qué dicen las Guías de la Práctica Clínica?

La Guía americana ASTRO, ASCO, y AUA<sup>11</sup> establecen que el ultrahipopfraccionamiento de 35 a 36.25 Gy en 5 fracciones de 7 a 7,25 Gy al PTV puede ser ofrecido a pacientes de bajo riesgo e intermedio cuando el tamaño de la próstata es inferior a 100 cm<sup>3</sup>. Tabla 7.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN)<sup>6</sup>, actualizada en 2020, establece como opción de tratamiento apropiada el ultrahipopfraccionamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo, intermedio e incluso alto riesgo, aunque en este último grupo aún está en proceso de discusión. Los fraccionamientos que considera son tanto 7.25-8 Gy por fracción, en 5 fracciones, como 7 fracciones de 6.1 Gy. (Tabla 8).



**Figura 16.** Balon rectal. A la derecha dosimetría clínica realizada con y sin balón rectal.

**Tabla 7.** Hipofraccionamiento en cáncer de próstata localizado según la guía ASTRO, ASCO y AUA<sup>11</sup>.

HYPOFRACTIONATED RADIATION THERAPY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER: AN ASTRO, ASCO, AND AUA EVIDENCE-BASED GUIDELINE		
Key Question	Statement	Evidence Rating
	3C. In men with high-risk prostate cancer receiving EBRT, the task force does not suggest offering ultrahypofractionation outside of a clinical trial or multi-institutional registry due to insufficient comparative evidence.	Recommendation strength: Conditional Quality of evidence: Low Consensus: 94%
In patients with localized prostate cancer who are candidates for EBRT, how do ultrahypofractionated EBRT regimens used in clinical trials compare in terms of prostate cancer control, toxicity, and quality of life?	4A. Ultrahypofractionated prostate EBRT of 3500 to 3625 cGy in 5 fractions of 700 to 725 cGy to the planning target volume may be offered to low- and intermediate-risk patients with prostate sizes less than 100 cm <sup>3</sup> . The key dose constraints in 5B should be followed.	Recommendation strength: Conditional Quality of evidence: Moderate Consensus: 88%
	4B. Five-fraction prostate ultrahypofractionation at doses above 3625 cGy to the planning target volume is not suggested outside the setting of a clinical trial or multi-institutional registry due to risk of late toxicity.	Recommendation strength: Conditional Quality of evidence: Moderate Consensus: 100%
	4C. Five-fraction prostate ultrahypofractionation using consecutive daily treatments is not suggested due to potential increased risk of late urinary and rectal toxicity.	Recommendation strength: Conditional Quality of evidence: Very Low Consensus: 100%
In patients with localized prostate cancer who are receiving moderately hypofractionated or ultrahypofractionated EBRT, how do normal tissue constraints used in clinical trials compare in terms of toxicity and quality of life?	5A. At least two dose-volume constraint points for rectum and bladder should be used for moderately or ultrahypofractionated EBRT: one at the high-dose end (near the total dose prescribed) and one in the mid-dose range (near the midpoint of the total dose).	Recommendation strength: Strong Quality of evidence: Moderate Consensus: 100%
	5B. Use of normal tissue constraints for moderately or ultrahypofractionated EBRT that differ from those of a published reference study is not recommended due to the risk of both acute and late toxicity.	Recommendation strength: Strong Quality of evidence: Low Consensus: 100%

**Tabla 8.** Opciones de fraccionamiento de radioterapia según estadios en cáncer de próstata según la NCCN.

Regimen	Preferred Dose/Fractionation	NCCN Risk Group (✓ indicates an appropriate regimen option if radiation therapy is given)					
		Very Low and Low	Favorable Intermediate	Unfavorable Intermediate	High and Very High <sup>C</sup>	Regional N1	Low Volume M1 <sup>a</sup>
<b>EBRT</b>							
Moderate Hypofractionation (Preferred)	3 Gy x 20 fx 2.7 Gy x 26 fx 2.5 Gy x 28 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
	2.75 Gy x 20 fx						✓
Conventional Fractionation	1.8–2 Gy x 37–45 fx	✓	✓	✓	✓	✓	
Ultra-Hypofractionation	7.25–8 Gy x 5 fx 6.1 Gy x 7 fx	✓	✓	✓	✓		
	6 Gy x 6 fx						✓

Sin embargo, la Guía de la Práctica Clínica EAU - ESTRO – SIOG<sup>10</sup> actualizada en 2010 refieren que para utilizar el ultrahipofraccionamiento prostático se requiere radioterapia guiada por imagen (IGRT) y radioterapia corporal estereotáctica (SBRT). Establecen que el control bioquímico a corto plazo es comparable al fraccionamiento convencional. Sin embargo, existen preocupaciones acerca de la toxicidad rectal y de genitourinaria de alto grado, y es posible que todavía no se conozcan todos los efectos secundarios a largo plazo. Por lo tanto, restringen el hipofraccionamiento extremo a ensayos clínicos prospectivos en el que se debe informar a los pacientes sobre las incertidumbres del resultado a largo plazo.

Por otro lado, la guía NICE<sup>11</sup> actualizada en 2019, establece que la SBRT es más costoefectiva que el fraccionamiento convencional, sin embargo, reflejan que los diferentes estudios proporcionan evidencia parcialmente aplicable, por lo que el comité no hizo recomendaciones sobre el uso de la SBRT prostática.

Con respecto a la metodología, ninguna de las guías de la práctica clínica establece normas en cuanto a la forma de realizar la SBRT prostática, es decir si usar fiduciales, balón rectal, etc. Tan solo dejan claro que es imprescindible la IGRT.

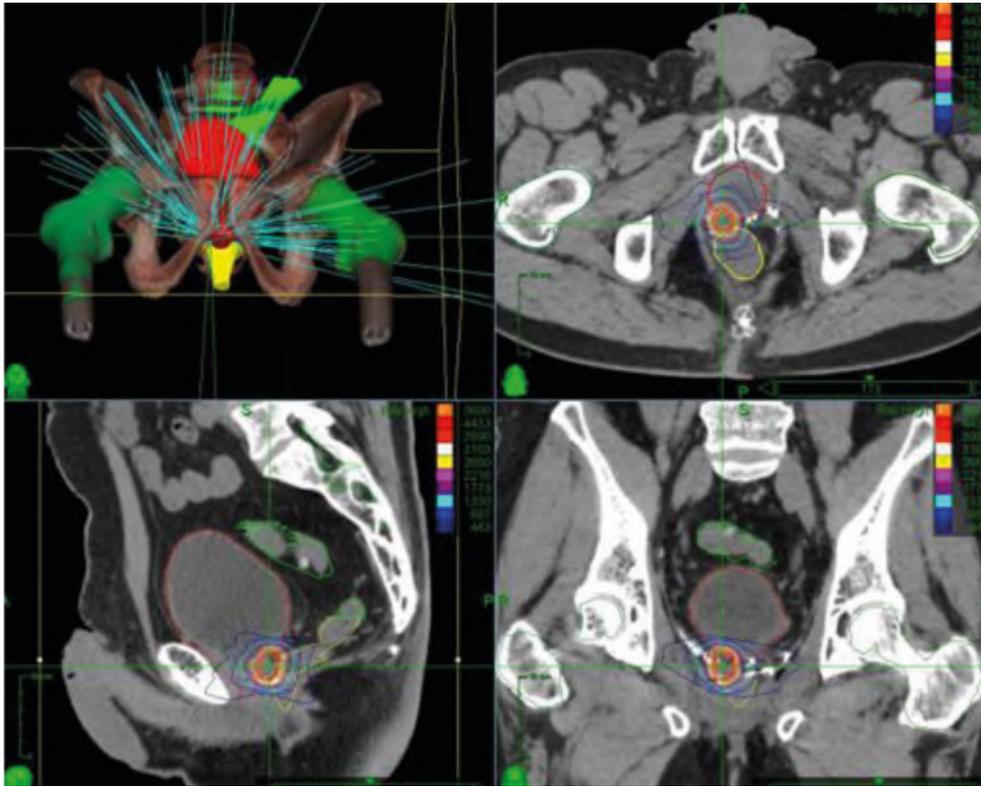
**2.2. Hipofraccionamiento extremo en lecho prostático**

También existen estudios sobre el hipofraccionamiento extremo sobre el lecho prostático, es decir, tras recaída bioquímica o como tratamiento adyuvante tras haber realizado una prostatectomía radical previa.

Disponemos de estudios retrospectivos<sup>89-92</sup>, de muy poca cantidad de pacientes y corto seguimiento. Tabla 9.

Destacar el estudio de Olivier<sup>89</sup>, el de más largo seguimiento y mayor población de pacientes, publicado en 2019. Es un estudio retrospectivo, monocéntrico. Incluyó 12 pacientes con cáncer de próstata que habían sido tratados mediante prostatectomía radical, y posteriormente fueron tratado con radioterapia ya fuera de forma adyuvante o de rescate tras una recaída bioquímica.

La recaída o persistencia de enfermedad fue documentada mediante RM y PET-TC. Los pacientes recibieron sobre esa zona 6 fracciones de 6Gy a días alternos, alcanzando una dosis total de 36Gy, la planificación del tratamiento con radioterapia se realizó mediante técnica 3D o IMRT en un Cyberknife. Figura 17.



**Figura 17.** Plan de tratamiento de hipofraccionamiento extremo con distribución de dosis tras una recaída bioquímica en el lecho prostático.

**Tabla 9.** Estudios retrospectivos hipofraccionamiento extremo sobre lecho prostático como tratamiento adyuvante o de rescate tras prostatectomía radical<sup>89</sup>.

Estudio	Olivier 2019	Janoray et al. 2016	Detti et al. 2016	Zerini et al. 2015
N	12	10	8	10
Mediana de seguimiento	34.2 meses	11.7 meses	10 meses	21.3 meses
Tasa respuesta bioquímica (%)	83	90	88	NA
SLPB 1 año (%)	79	80	NA	NA
Tox. Aguda GU G1-2 (%)	25	14.3	12.5	10
Tox. Aguda GI G1-G2 (%)	8	9.5	12.5	10
Tox. Tardía GU G1-G2 (%)	12.5	0	0	10
Tox. tardía GI G1-2 (%)	0	0	0	10
Tox. G3 aguda o tardía	0	0	0	0

Respecto a sus resultados en eficacia, la supervivencia libre de recidiva bioquímica fue del 79 y 56% a los 1 y 2 años.

En relación a la toxicidad, ningún paciente presentó toxicidad genitourinaria ni gastrointestinal  $\geq$  Grado 3. La toxicidad aguda genitourinaria G1-2 fue del 25%, siendo la toxicidad gastrointestinal aguda G1-2 del 8%.

Un ensayo clínico fase I<sup>93</sup>, monocéntrico, publicado en 2019, incluyó 24 pacientes con cáncer de próstata de riesgo in-

termedio y alto con o sin terapia de privación androgénica, intervenidos mediante prostatectomía radical y posteriormente se les administró radioterapia adyuvante o de rescate sobre el lecho prostático.

El objetivo primario del estudio fue conocer la dosis máxima tolerada en base toxicidad urinaria y rectal, por lo que hubo tres brazos de tratamiento con radioterapia, desde hipofraccionamiento moderado a extremo. Se inició con 15 fracciones de 3.6 Gy alcanzando una dosis total de

**Tabla 10.** Toxicidad gastrointestinal y genitourinaria según el fraccionamiento<sup>94</sup>.

		54Gy/3.6Gy (15fx)	47Gy/4.7Gy (10fx)	35.5Gy/7.1Gy (5 fx)
N		6	6	12
Toxicidad	GI (2 semanas)	No G3/4, 17% G1/2 Calidad vida: 34%	No G3/4, 50% G1/2 Calidad vida: 40%	No G3/4, 8% G1/2 Calidad vida: 50%
	GU	No empeoramiento a las 10 semanas, pero a los 6 meses empeoramiento incontinencia en 8 pacientes, necesidad mayor seguimiento		

54 Gy, el segundo brazo fueron 10 fracciones de 47 Gy alcanzando una dosis total de 47 Gy, y el último brazo el fraccionamiento utilizado fue 5 fracciones de 7.1Gy, alcanzando una dosis total de 35.5 Gy (Tabla 10).

Se utilizaron fiduciales y balón rectal, el contorneo se realizó sobre TC de simulación, mediante las guías de contorneo del lecho prostático de Poortmans<sup>94</sup>, que incluye la anastomosis vesicouretral y el cuello de la vejiga.

Se apreció una toxicidad transitoria gastrointestinal y genitourinaria G2 en las primeras 2 semanas después de la radioterapia. La toxicidad disminuyó en la semana 10 en casi todos los casos, pero a los 6 meses empeoró la incontinencia urinaria en 8 pacientes. Los 3 fraccionamientos probados fueron bien tolerados en base a su toxicidad aguda. Tabla 10.

En 2019 se publicó como abstract los primeros resultados en toxicidad de un ensayo clínico fase I<sup>95</sup>. La dosis se elevó desde 35 Gy/7 Gy (5 fracciones), 40 Gy/8 Gy (5 fracciones), hasta 45 Gy/9 Gy (5 fracciones) administradas a días alternos. No ha presentado resultados en toxicidad ≥ Grado 3.

**2.3. Hipofraccionamiento extremo recaída bioquímica tras radioterapia previa**

También se ha empezado a investigar el papel de la reirradiación prostática mediante hipofraccionamiento extremo, en pacientes que han sufrido una recaída prostática tras tratamiento primario con radioterapia radical en cáncer de próstata.

En 2019 se publicó una revisión bibliográfica, la revisión Lam Cham Kee<sup>96</sup>, que incluyó 8 estudios retrospectivos<sup>97-104</sup>, monocéntricos, haciendo un total de 156 pacientes.

El tratamiento previo fue en 101 pacientes radioterapia externa (3D o IMRT), 28 pacientes habían sido tratados mediante braquiterapia, y 28 pacientes mediante prostatectomía radical.

La mediana de tratamiento fue de 35 Gy de dosis total (rango 25-36.5 Gy) en 5 fracciones. Previo al TC de simulación se procedió a la inserción de 1-3 fiduciales. El 94% de los pacientes fue tratado mediante Cyberknife.

Todos los pacientes presentaron RM y PET-TC positivos, y la mayoría de ellos presentó una biopsia prostática positiva. El 45% de los pacientes recibieron terapia de deprivación androgénica.

Tras una mediana de seguimiento de 15.7 meses, el periodo libre de recaída fue de alrededor de 2 años, salvo para un estudio que fue de 14 meses.

**3. CONCLUSIONES**

Las radiaciones ionizantes son armas terapéuticas en el cáncer de próstata, siendo al menos tan efectiva como la cirugía en cualquier tumor prostático, tanto en eficacia, como en seguridad y en calidad de vida.

La mejora tecnológica en cada una de las fases del tratamiento con radioterapia, el cálculo dosimétrico, la deli-

**Tabla 11.** Toxicidad aguda y tardía tras SBRT prostática de los diferentes estudios incluidos en la revisión de Lam Cham Kee<sup>96</sup>. Siglas: GU: genitourinario, GI: gastrointestinal, NA: no registrado, G: grado.

Authors	Complications								Remarks
	Acute				Late				
	GU		GI		GU		GI		
	G < 3	G ≥ 3	G < 3	G ≥ 3	G < 3	G ≥ 3	G < 3	G ≥ 3	
Leroy T	21	2	23	0					1 G3 neuralgia
Mbeutcha A	18	0	18	0	17	1	18	0	
Janoray G	4	0	2	0	1	0	0	0	
Detti B	1	0	1	0	0	0	0	0	
Fuller DB	NA	1	NA	NA	3	2	0	0	Urethral obstruction + hemorrhagic cystitis
Zerini D	8	0	4	0	8	0	5	0	
Jereczek-Fossa BA	5	1	1	0	2	1	0	0	
Vavassori A	NA	0	NA	0	NA	0	NA	0	

mitación de volúmenes y la verificación de la posición real de la próstata previa a cada fracción de tratamiento, han permitido escalar la dosis administrada sin aumento de la toxicidad, en otras palabras, la radioterapia moderna ha resultado en cifras crecientes de curación sin aumento de la toxicidad.

El hipofraccionamiento para el cáncer de próstata localizado es seguro y eficaz. Sobre la base de varios grandes estudios aleatorizados, el hipofraccionamiento alrededor de 3 Gy por fracción se considera actualmente un estándar para el tratamiento con radioterapia en cáncer de próstata localizado.

Hay un creciente cuerpo de evidencia en apoyo de hipofraccionamiento extremo para el cáncer de próstata localizado, tanto en términos de eficacia como en seguridad, siendo una opción de tratamiento para pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio. Esta información ha sido apoyada por algunas de las guías de la práctica clínica. Este fraccionamiento ya está en uso en numerosos centros en el mundo, incluido diversos centros españoles, implementándose día tras día en más centros de radioterapia que disponen de la maquinaria necesaria.

Todavía se requieren más estudios para valorar el hipofraccionamiento extremo como opción de tratamiento fuera de ensayo clínico en lecho prostático o en pacientes con recaída bioquímica tras radioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017;35(6):851-8. (Cancer Research UK. Prostate cancer incidence statistics. 2018.
2. Government of Canada. Canadian cancer statistics: a 2018 special report on cancer incidence by stage. June, 2018.
3. Cancer facts and figures 2018. American Cancer Society. 2018.
4. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 2010;46(17):3040-52.
5. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. *Globocan*; 2019. International Agency for Research of Cancer.
6. Mohler JL, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1. 2020.
7. Buyyounouski MK, Choyke PL, Kattan MW, McKenney JK, Srigley JR et al. Prostate. En: Amin, MB. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. Chicago: Springer; 2017. 715-726.
8. Seftel AD. Re: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2017;197(5):1266.
9. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine*. 2018;358(12):1250-61.
10. Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Fanti S. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. *European urology*. 2020.
11. Bekelman JE, Rumble RB, Freedland SJ. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an AUA/ASTRO/SUO Guideline Summary. *Journal of oncology practice*. 2018;14(10):618-24.
12. Prostate cancer: diagnosis and management. NICE guideline. 2019.
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2007;8(6):475-87.
14. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2009;74(5):1405-18.
15. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.
16. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001;166(3):876-81.
17. Kim MM, Hoffman KE, Levy LB, Frank SJ, Pugh TJ, Choi S, et al. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis. *The Cancer Journal*. 2012;18(1):1-8.
18. Kalbasi A, Li J, Berman AT, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA oncology*. 2015;1(7):897-906.
19. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2007;8(6):475-87.
20. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06

- randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(4):1056-63.)
21. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(1):67-74.
  22. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):685-91.
  23. Glass AS, Cowan JE, Fuldeore MJ, Cooperberg MR, Carroll PR, Kenfield SA, et al. Patient demographics, quality of life, and disease features of men with newly diagnosed prostate cancer: trends in the PSA era. *Urology*. 2013;82(1):60-6.
  24. Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F, Colman R, Sadeghi S, Villeirs G, et al. Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: which rectal dose volume constraints should we use? *Radiotherapy and Oncology*. 2014;113(3):398-403.
  25. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1293-303.
  26. George FW, Carlton CE, Jr., Dykhuizen RF, Dillon JR. Cobalt-60 telecurietherapy in the definitive treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report. *The Journal of urology*. 1965;93:102-9.
  27. Dal Pra A, Souhami L. Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2016;32(3):438-45.
  28. Mellon EA, Javedan K, Strom TJ, Moros EG, Biagioli MC, Fernandez DC, et al. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5(1):11-5.
  29. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2008;72(4):996-1001.
  30. Vanneste BG, Van Limbergen EJ, van Lin EN, van Roermond JG, Lambin P. Prostate cancer radiation therapy: what do clinicians have to know? *BioMed research international*. 2016;2016.
  31. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(4):1124-9.
  32. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):104-9.
  33. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):464-73.
  34. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.
  35. Hoffmann AL, Nahum AE. Fractionation in normal tissues: the  $(\alpha/\beta)$  eff concept can account for dose heterogeneity and volume effects. *Physics in Medicine & Biology*. 2013;58(19):6897.
  36. Brenner MJ, Kaplan ID. Is there any benefit from hypofractionation in external-beam irradiation for prostate cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1851-2.
  37. Clemente S, Nigro R, Oliviero C, Marchioni C, Esposito M, Giglioli FR, et al. Role of the technical aspects of hypofractionated radiation therapy treatment of prostate cancer: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91(1):182-95.
  38. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, 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. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1047-60.
  39. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1605-16.
  40. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.

41. Catton CN, Lukka H, Julian JA, Gu C-S, Martin J, Supiot S, et al. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.
42. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localized prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1061-9.
43. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):464-74.
44. Kuban D, Nogueras-Gonzalez G, Hamblin L, Lee A, Choi S, Frank S, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2010;78(3):S58-S9.
45. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2014;88(5):1074-84.
46. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petronigari MG, Pinnaro P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(5):1172-8.
47. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3860-8.
48. Wang L, Jacob R, Chen L, Feigenberg S, Konski A, Ma C, et al. Stereotactic IMRT for prostate cancer: setup accuracy of a new stereotactic body localization system. *Journal of applied clinical medical physics*. 2004;5(2):18-28.
49. Dr-Nicholas, Morrison K. Reino Unido. Royal Marsden Hospital.
50. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Seminars in radiation oncology*. 2008;18(4):240-3.
51. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in radiation oncology*. 2008;18(4):234-9.
52. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):153-8.
53. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):1099-105.
54. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:58.
55. Bolzicco G, Favretto MS, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urol*. 2013;13:49.
56. Tree AC, Ostler P, Hoskin P, Dankulchai P, Nariyanguadu P, Hughes RJ, et al. Prostate stereotactic body radiotherapy-first UK experience. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2014;26(12):757-61.
57. Rana Z, Hong RL, Abugideiri M, McRae D, Cernica G, Mordkin R, et al. Sexual, irritative, and voiding outcomes, following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:182.
58. Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN, Dicker AP, Den RB. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(7):728-36.
59. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *European urology*. 2015;68(4):683-91.
60. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):153-8.
61. Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M, Kirkels W, Kolkman-Deurloo IK, Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:84.
62. Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014; 89(3):509-17 o técnicas no coplanares 72-74(72). Fuller DB, Naitoh J, Mardirossian G. Virtual HDR CyberKnife SBRT for Localized Prostatic Carcinoma: 5-Year Di-

- sease-Free Survival and Toxicity Observations. *Frontiers in oncology*. 2014;4:321.)
63. Meier R, Beckman A, Henning G, Mohideen N, Woodhouse S, Williamson S, et al. Stereotactic body radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer: five-year outcomes from a multi-institutional study. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2015;93(3):S199.)
  64. Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, et al. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;102(2):296-303.
  65. Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2015;116(2):179-84.
  66. Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(3):509-17.
  67. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA network open*. 2019;2(2):e188006
  68. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):217-21.
  69. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Extreme hypofractionation versus conventionally fractionated radiotherapy for intermediate risk prostate cancer: early toxicity results from the Scandinavian randomized phase III trial "HYPO-RT-PC". *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2016;96(5):938-9.
  70. Meier R, Kaplan I. OC-0129: 5-year safety, efficacy & quality of life outcomes from multi-center SBRT trial for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;123:S61.
  71. Quon HC, Ong A, Cheung P, Chu W, Chung HT, Vesprini D, et al. Once-weekly versus every-other-day stereotactic body radiotherapy in patients with prostate cancer (PATRIOT): A phase 2 randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;127(2):206-12.
  72. Zelefsky M, Kollmeier M, McBride S, Pei X, Happersett L, Lin M, et al. 5-year outcomes of a phase 1 dose escalation study using stereotactic body radiosurgery for patients with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):S156-S7.
  73. Loblaw D, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiation therapy: late outcomes from two prospective clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):E253.
  74. Alayed Y, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiotherapy (SABR): Late outcomes from two prospective clinical trials. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;127(2):213-8.
  75. Hannan R, Tumati V, Xie X-J, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer—Results from a multi-institutional clinical trial. *European Journal of Cancer*. 2016;59:142-51.
  76. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tappella P, Hanscom HN, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer*. 2012;118(15):3681-90.
  77. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*. 2007;67(4):1099-105.)
  78. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Extreme hypofractionation versus conventionally fractionated radiotherapy for intermediate risk prostate cancer: early toxicity results from the Scandinavian randomized phase III trial "HYPO-RT-PC". *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2016;96(5):938-9.
  79. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lanceta*. 2019 3 de agosto; 394 (10196): 385-395.
  80. Bergstrom P, Lofroth PO, Widmark A. High-precision conformal radiotherapy (HPCRT) of prostate cancer—a new technique for exact positioning of the prostate at the time of treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 305–11.
  81. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, Ford D et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1531–43.
  82. Quon HC, Ong A, Cheung P, Chu W, Chung HT, Vesprini D, et al. PATRIOT Trial: Randomized phase II study of prostate stereotactic body radiotherapy comparing

- 11 versus 29 days overall treatment time. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
83. Lyons C, McGarry C, Hounsell A, Hynds S, Prise K, O'Sullivan J et al. SPORT high-risk trial: A randomised feasibility study evaluating stereotactic prostate radiotherapy in high-risk localised prostate cancer with or without elective nodal irradiation. 2016.
  84. Alayed Y, Cheung P, Vesprini D, Liu S, Chu W, Chung H et al. SABR in High-Risk Prostate Cancer: Outcomes From 2 Prospective Clinical Trials With and Without Elective Nodal Irradiation. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 1-6, 2019.
  85. Alayed Y, Cheung P, Chu W, Chung H, Davidson M, Ravi A et al. Two StereoTactic ablative radiotherapy treatments for localized prostate cancer (2STAR): Results from a prospective clinical trial. *Radiotherapy and Oncology* 135 (2019) 86–90.
  86. Greco C, Pares O, Pimentel N, Louro V, Arcangeli S, Pinzi V, et al. Acute toxicity following single-dose radiation therapy in the management of intermediate risk prostate cancer: results from a phase 2 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):E236.
  87. O'Neill AGM, Jain S, Hounsell AR, O'Sullivan JM. Fiducial marker guided prostate radiotherapy: a review. *Br J Radiol* 2016; 89: 20160296.
  88. Smeenk RJ, Louwe RJW, Langen KM, Shah AP, Kupelian PA, van Lin ENJTh et al. An Endorectal Balloon Reduces Intrafraction Prostate Motion During Radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, No. 2, pp. 661-669, 2012.
  89. Olivier J, Basson L, Puech P, Lacornerie T, Villers A, Wallet J, Lartigau E and Pasquier D (2019) Stereotactic Re-irradiation for Local Recurrence in the Prostatic Bed After Prostatectomy: Preliminary Results. *Front. Oncol.* 9:71.
  90. Janoray G, Reynaud-Bougnoux A, Ruffier-Loubière A, Bernadou G, Pointreau Y, Calais G. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: initial report. *Cancer Radiother.* (2016) 20:275–81.
  91. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol.* (2016) 34:311–7. doi: 10.1007/s00345-015-1613-5
  92. Zerini D, Jereczek-Fossa BA, Fodor C, Bazzani F, Maucieri A, Ronchi S, et al. Salvage image-guided intensity modulated or stereotactic body reirradiation of local recurrence of prostate cancer. *Br J Radiol.* (2015) 88:20150197.
  93. Ballas LK, Luo C, Chung E, Kishan AU, Shuryak I, Quinn DI et al. Phase 1 Trial of SBRT to the Prostate Fossa After Prostatectomy, *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 1-11, 2019.
  94. Poortmans P, Bossi A, Vandeputte K, et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. *Radiother Oncol* 2007;84:121-127.
  95. Sampath S, Yuh B, Frankel P, Liu A, Tsai P, Twardowski P et al. Prostate Bed Stereotactic Body Radiation Therapy (PB-SBRT) for Postprostatectomy Biochemical Recurrence: First Toxicity Results of a Phase 1 Dose-Escalation Trial Radiotherapy (CFMHRT) for Localised Prostate Cancer (LPCa). 2019 Genitourinary Cancers Symposium.
  96. Lam Cham Kee D, Doyen J, Falk AT and Hannoun-Levi J. Salvage SBRT for Local Recurrence of Prostate Cancer After Definitive Radiotherapy. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2019), que incluyó 8 estudios retrospectivos monocéntricos.
  97. Leroy T, Lacornerie T, Bogart E, Nickers P, Lartigau E, Pasquier D. Salvage robotic SBRT for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: preliminary results of the Oscar Lambret Center. *Radiat Oncol.* 2017;12:95..
  98. Mbeutcha A, Chauveinc L, Bondiau P-Y, Chand M-E, Durand M, Chevallier D, et al. Salvage prostate re-irradiation using high-dose-rate brachytherapy or focal stereotactic body radiotherapy for local recurrence after definitive radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):49.
  99. G, Reynaud-Bougnoux A, Ruffier-Loubière A, Bernadou G, Pointreau Y, Calais G. Stereotactic body re-irradiation therapy for locally recurrent prostate cancer after external-beam radiation therapy: initial report. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 2016;20(4):275–81.
  100. Detti B, Bonomo P, Masi L, Doro R, Cipressi S, Iermano C, et al. CyberKnife stereotactic radiotherapy for isolated recurrence in the prostatic bed. *World J Urol.* 2016;34(3):311–7.
  101. Wurzer J, Shirazi R, Bridge SS, Law J, Mardirossian G. High-dose-rate stereotactic body radiation therapy for postradiation therapy locally recurrent prostatic carcinoma: preliminary prostate-specific antigen response, disease-free survival, and toxicity assessment. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(6):e615–23.
  102. Jereczek-Fossa BA, Fodor C, Bazzani F, Maucieri A, Ronchi S, et al. Salvage image-guided intensity modulated or stereotactic body reirradiation of local recurrence of prostate cancer. *Br J Radiol.* 2015;88(1052):20150197.
  103. Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, Fariselli L, Fodor C, Santoro L, Vavassori A, et al. Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(2):889–97.
  104. Vavassori A, Jereczek-Fossa BA, Beltramo G, De Cicco L, Fariselli L, Bianchi LC, et al. Image-guided robotic radiosurgery as salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam irradiation: retrospective feasibility study on six cases. *Tumori J.* 2010;96(1):71–5.