

Terapia de Radiación Hipofraccionada para Cáncer de Próstata Localizado: Una Guía Basada en Evidencia de ASTRO, ASCO y AUA

El objetivo de esta guía es presentar recomendaciones con respecto a la radioterapia moderadamente hipofraccionada (240-340 cGy por fracción) y ultrahipofraccionada (500 cGy o más por fracción) para cáncer de próstata localizado.

Scott C. Morgan, MD, MSc, FRCPC, Karen Hoffman, MD, MHSc, MPH, D. Andrew Loblaw, MD, MSc, FRCPC, FASCO, Mark K. Buyyounouski, MD, MS, Caroline Patton, MA, Daniel Barocas, MD, MPH, Soren Bentzen, DSc, PhD, Michael Chang, MD, Jason Efstathiou, MD, PhD, Patrick Greany, PhD, Per Halvorsen, MS, Bridget F. Koontz, MD, Colleen Lawton, MD, FASTRO, C. Marc Leyrer, MD, Daniel Lin, MD, Michael Ray, MD, PhD, Howard Sandler, MD, MS, FASTRO, FASCO

Resumen Ejecutivo

Objetivo: La Sociedad Americana para Radiación Oncológica (ASTRO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Asociación Americana de Urología (AUA) han formulado una guía basada en evidencia. La radioterapia hipofraccionada proporciona importantes ventajas potenciales en términos de costo y conveniencia para los pacientes, y estas recomendaciones están destinadas a brindar orientación sobre el hipofraccionamiento moderado y el ultrahipofraccionamiento para el cáncer de próstata localizado.

Metodología: La Sociedad Americana de Radio Oncología convocó un grupo de trabajo para abordar 8 preguntas clave sobre las indicaciones apropiadas y el fraccionamiento de la dosis para la radioterapia moderada y ultrahipofraccionada, así como cuestiones técnicas, incluyendo las restricciones normales de dosis de tejido, volúmenes de tratamiento y el uso de radioterapia guiada por imágenes y radioterapia de intensidad modulada. Las recomendaciones se basaron en una revisión sistemática de la literatura y se crearon usando una metodología predefinida de creación de consenso y herramientas aprobadas por la Sociedad para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Declaraciones de la Guía:

Declaración KQ1A: En hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y reciben radioterapia de haz externo (EBRT) a la próstata con o sin radiación a las vesículas seminales, se les debe ofrecer hipofraccionamiento moderado.

Declaración KQ1B: En hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio que estén recibiendo EBRT a la próstata con o sin radiación a las vesículas seminales, se les debe ofrecer hipofraccionamiento moderado.

Declaración KQ1C: En los hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que estén recibiendo EBRT en la próstata, pero sin incluir los ganglios linfáticos pélvicos, se debe ofrecer hipofraccionamiento moderado.

Declaración KQ1D: En pacientes que son candidatos para EBRT, se debería ofrecer hipofraccionamiento moderado sin importar la edad del paciente, sus comorbilidades, anatomía, o la función urinaria. Sin embargo, los médicos deben analizar el seguimiento limitado más allá de cinco años para la mayoría de los ensayos aleatorizados controlados existentes que evalúan el hipofraccionamiento moderado.

Declaración KQ1E: Los hombres deben ser aconsejados sobre el pequeño aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal aguda con hipofraccionamiento moderado. La radioterapia de haz externo moderadamente hipofraccionado tiene un riesgo similar de toxicidad genitourinaria aguda y tardía y toxicidad gastrointestinal tardía comparada con la radioterapia de haz externo convencionalmente fraccionado. Sin embargo, los médicos deben analizar el seguimiento limitado más allá de cinco años para la mayoría de los ensayos aleatorizados controlados existentes que evalúan el hipofraccionamiento moderado.

Declaración KQ2A: Se sugieren esquemas de 6000 cGy administrados en 20 fracciones de 300 cGy y 7000 cGy administrados en 28 fracciones de 250 cGy, ya que están respaldados por la mayor base de evidencia. No se puede determinar un esquema óptimo ya que la mayoría de los planes de fraccionamiento múltiple evaluados en ensayos clínicos no se han comparado directamente.

Declaración KQ2B: No se sugiere un esquema moderadamente hipofraccionado sobre otro para el control del cáncer en grupos de riesgo específicos y la eficacia de los esquemas de EBRT moderadamente hipofraccionados no parece verse afectada por la edad del paciente, la comorbilidad, la anatomía o la función urinaria.

Declaración KQ3A: En hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y eligen el tratamiento activo con EBRT, se puede ofrecer el ultrahipofraccionamiento como una alternativa al fraccionamiento convencional.

Declaración KQ3B: En hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio que estén recibiendo EBRT, el ultrahipofraccionamiento puede ofrecerse como una alternativa al fraccionamiento convencional. El grupo de trabajo recomienda firmemente que estos pacientes sean tratados como parte de un ensayo clínico o un registro multiinstitucional.

Declaración KQ3C: En hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que estén recibiendo EBRT, el grupo de trabajo no sugiere ofrecer ultrahipofraccionamiento fuera de un ensayo clínico o registro multiinstitucional debido a insuficiente evidencia comparativa.

Declaración KQ4A: La EBRT ultrahipofraccionada de próstata de 3500 a 3625 cGy en 5 fracciones de 700 a 725 cGy para el volumen objetivo de planificación puede ofrecerse a pacientes de riesgo bajo e intermedio con tamaños de próstata inferiores a 100 cm³. Deben seguirse las restricciones de dosis clave en KQ5B.

Declaración KQ4B: El ultrahipofraccionamiento de próstata de cinco fracciones a dosis superiores a 3625 cGy para el volumen objetivo de planificación no se sugiere fuera del contexto de un ensayo clínico o registro multiinstitucional debido al riesgo de toxicidad tardía.

Declaración KQ4C: No se sugiere el ultrahipofraccionamiento de la próstata de cinco fracciones utilizando tratamientos diarios consecutivos debido al posible aumento del riesgo de toxicidad urinaria y rectal tardía.

Declaración KQ5A: Se deben utilizar al menos dos puntos de restricción de volumen de dosis para el recto y la vejiga, para la EBRT moderada o ultrahipofraccionada: uno en el extremo de la dosis alta (cerca de la dosis total prescrita) y otro en el rango de dosis media (cerca del punto medio de la dosis total).

Declaración KQ5B: No se recomienda el uso de restricciones de tejido normal para la EBRT moderada o ultrahipofraccionada que difieran de aquellas de un estudio de referencia publicado debido al riesgo de toxicidad tanto aguda como tardía.

Declaración KQ6A: No se recomienda el uso de las definiciones de volumen objetivo y márgenes asociados para la EBRT hipofraccionada que se desvíen de aquellos de un estudio de referencia publicado, especialmente para los esquemas ultrahipofraccionada.

Declaración KQ7A: La radioterapia guiada por imágenes (IGRT) se recomienda universalmente cuando se administra EBRT moderada o ultrahipofraccionada.

Declaración KQ8A: Las técnicas de 3-D CRT no moduladas no se recomiendan cuando se esté administrando EBRT moderado o ultrahipofraccionado de próstata

Introducción

Antecedentes

La radioterapia de haz externo (EBRT) es una opción de tratamiento definitivo estándar para hombres con cáncer de próstata localizado y confiere desenlaces a largo plazo en el control del cáncer de próstata equivalentes a la prostatectomía radical.¹ Las mejoras en las imágenes y la computación durante las últimas dos décadas han dado lugar a una serie de avances técnicos en la planificación y administración de la EBRT de próstata. En particular, estos incluyen el uso de imágenes transversales para la planificación del tratamiento² e innovaciones en la administración del tratamiento, incluida la modulación de intensidad³ y guía diaria por imágenes.⁴ Estos avances técnicos han permitido una administración de dosis escalonada de radiación a la próstata más precisa y conforme, mejorando así la proporción terapéutica.

Clásicamente, la probabilidad de supervivencia celular después de una dosis de radiación ionizante se rige por el modelo lineal cuadrático. En este modelo, las curvas de supervivencia celular en función de la dosis tienen un componente lineal inicial seguido de un componente cuadrático más pronunciado. La ponderación relativa de cada componente y, por tanto, la sensibilidad al fraccionamiento del tejido irradiado, se caracterizan por un parámetro llamado la relación alfa-beta. La relación alfa-beta del adenocarcinoma de próstata se considera baja en comparación con la mayoría de las otras neoplasias, con varias estimaciones derivadas de grandes poblaciones en el rango de 100 a 200 cGy.⁵⁻⁷ A diferencia de otros tumores sólidos con relaciones alfa-beta más altas, se ha estimado que la relación alfa-beta de la estructura normal adyacente limitante de la dosis, a saber, el recto, es *mayor* que la del cáncer de próstata en sí.^{8,9} Una implicación de esta relación es que el hipofraccionamiento (administración diaria de EBRT

con tamaños de fracción > 200 cGy) puede mejorar aún más la proporción terapéutica de EBRT en el cáncer de próstata localizado. Específicamente, de acuerdo con el modelo, para cursos de EBRT convencionalmente fraccionada e hipofraccionada que son isoeficaces, se esperaría que el esquema hipofraccionado produjera algo menos de toxicidad. Para los ciclos de EBRT convencionalmente fraccionada e hipofraccionada que son isotóxicos, se esperaría que el esquema hipofraccionado fuera algo más eficaz.

Definiciones

El fraccionamiento convencional se define como EBRT con un tamaño de fracción de 180 a 200 cGy. En esta guía, el hipofraccionamiento se subdivide en "hipofraccionamiento moderado" y "ultrahipofraccionamiento". Como el tamaño de la fracción es una variable continua, se reconoce que el hipofraccionamiento representa un espectro y que cualquier subdivisión es necesariamente arbitraria, sin definiciones universalmente aceptadas. La subdivisión elegida por el grupo de trabajo refleja la realidad de que han surgido dos enfoques distintos del hipofraccionamiento en la práctica clínica. El hipofraccionamiento moderado se define en esta guía como EBRT con un tamaño de fracción entre 240 cGy y 340 cGy. Esta es una definición pragmática, y el rango de dosis elegido se ha visto influenciado por los enfoques utilizados en una serie de grandes ensayos recientemente completados que se analizan en detalle más adelante.

El ultrahipofraccionamiento se define en esta guía como EBRT con un tamaño de fracción ≥ 500 cGy. La elección de 500 cGy como punto de corte refleja un cuerpo de literatura que sugiere que este es un umbral más allá del cual el modelo lineal-cuadrático deja de ser válido.¹⁰ El

ultrahipofraccionamiento se ha denominado alternativamente en la literatura como "hipofraccionamiento extremo", "radioterapia corporal estereotáctica" (SBRT) y "radioterapia corporal estereotáctica ablativa" (SABR), con estos últimos términos implicando técnicas de radiación particulares. Se eligió ultrahipofraccionamiento como un término neutro que estipula un tamaño de fracción, pero es independiente de consideraciones de técnica. La "brecha" de tamaño de fracción creada por nuestras definiciones (es decir, > 340 cGy, pero <500 cGy) representa un rango intermedio relativamente poco estudiado y poco utilizado que está fuera del alcance del este documento.

Motivación y Alcance de la Guía

Dadas las consideraciones radiobiológicas mencionadas anteriormente, la EBRT hipofraccionada ha sido estudiada intensamente por numerosas instituciones y grupos cooperativos en ensayos clínicos prospectivos en cáncer de próstata localizado. Varios ensayos aleatorizados controlados (ECA) grandes han sido publicados, que comparan el fraccionamiento convencional con el hipofraccionamiento moderado. Al mismo tiempo, los estudios poblacionales han observado un uso cada vez mayor en la práctica habitual de la EBRT ultrahipofraccionada.¹¹ En este contexto, la Sociedad Americana de Radio Oncología (ASTRO), en colaboración con la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Asociación Americana de Urología (AUA), iniciaron el desarrollo de una guía de práctica clínica basada en evidencia sobre la EBRT hipofraccionada en el cáncer de próstata localizado.

El objetivo de la guía es proporcionar recomendaciones sobre el uso de hipofraccionamiento moderado y ultrahipofraccionamiento con especial referencia a desenlaces

oncológicos, toxicidad y calidad de vida. La radiación hipofraccionada tiene la ventaja de acortar la duración del tratamiento, es respetuosa con la utilización de recursos y parece costo efectiva. Mientras que no se consideraron directamente desenlaces de economía de la salud, se reconoce que la misma naturaleza del hipofraccionamiento es tal, que hay ventajas potenciales en términos de costos y de conveniencia para los pacientes.^{12,13}

El tratamiento óptimo del cáncer de próstata localizado es complejo y controvertido y depende de la expectativa de vida, el riesgo de progresión y las preferencias del paciente. La mayoría de los médicos están de acuerdo en que la vigilancia activa es la estrategia de manejo preferida para los pacientes con enfermedad de bajo riesgo y están de acuerdo en que existe un equilibrio clínico entre la radiación y la prostatectomía radical con respecto a los desenlaces oncológicos entre hombres que requieren tratamiento para cánceres de mayor riesgo o prefieren el tratamiento en el entorno de enfermedad de bajo riesgo.¹⁴ Por lo tanto, las recomendaciones de este documento aplican a hombres que requieren o prefieren tratamiento en lugar de vigilancia y que han optado por EBRT en lugar de la prostatectomía radical, la braquiterapia u otras opciones de tratamiento.

Por último, para efectos de esta guía, se considera que las técnicas de EBRT modulada incluyen en general tecnologías de administración de tratamiento, como la modulación geométricamente optimizada utilizando aceleradores lineales robóticos con pequeñas aberturas de "haz de luz" y otros métodos de tratamiento de intensidad modulada convencionalmente descritos en los descriptores de Terminología Procesal Actual de la Asociación Médica Americana.

Esta guía está avalada por la Sociedad de Oncología Urológica, la Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología (ESTRO) y el Colegio Real de Radiólogos de Australia y Nueva Zelanda.

Metodología

Proceso

La Junta Directiva de ASTRO aprobó la creación de una guía basada en evidencia en octubre de 2016 sobre la EBRT moderada y ultrahipofraccionada para el cáncer de próstata localizado. Se reclutó un grupo de trabajo de radio oncólogos, médicos físicos y urólogos / oncólogos. Los miembros provienen de entornos académicos, práctica comunitaria y el sistema de Asuntos de Veteranos. También se incluyeron un residente de radio oncología y un representante de los pacientes.

A través de una serie de teleconferencias y de correos electrónicos, el grupo de trabajo y el personal de ASTRO refinaron las preguntas claves (KQs), completaron la revisión sistemática, crearon tablas de evidencia, y formularon las declaraciones de recomendación y las narrativas para la guía. Los miembros del grupo de trabajo se dividieron en grupos de escritura por pregunta clave de acuerdo con sus áreas de interés y experticia. El borrador inicial fue revisado por seis revisores expertos (ver Reconocimientos) y el asesor legal de ASTRO. En octubre y noviembre de 2017 se colocó un borrador revisado en el sitio web de ASTRO para comentarios públicos. Tras la integración de la retroalimentación, la guía final fue aprobada por las tres sociedades. El Subcomité de Guías de ASTRO supervisará esta guía para actualizarla, ya que se han publicado y presentado datos adicionales desde el final de la revisión de la literatura para este proyecto y se prevé una actualización a corto plazo.

Revisión sistemática.

Una revisión sistemática de la literatura formó la base de la guía. Se utilizó un marco analítico que incorporó la población, intervención (es), comparador (es) y desenlace (s) (PICO) para desarrollar estrategias de búsqueda en MEDLINE, PubMed para las preguntas claves. [La Tabla 1](#) enumera las preguntas claves en formato PICO. Las búsquedas identificaron estudios en inglés entre el 1 de diciembre de 2001 y el 31 de marzo de 2017 que evaluaron hombres con cáncer de próstata localizado que recibieron EBRT hipofraccionada. Se utilizaron términos y palabras de texto de Medical Subject Headings (MeSH) y los términos comunes a todas las búsquedas incluyeron: *cáncer de próstata; carcinoma de próstata; neoplasias prostáticas [MeSH]; localizado; confinado a órgano; temprano; bajo riesgo; riesgo intermedio; alto riesgo; radiación; y radioterapia*. También se incorporaron términos adicionales específicos de las preguntas clave. Se adoptó el sistema de estratificación de riesgo de tres grupos propuesto originalmente por D'Amico, que sigue siendo ampliamente utilizado en la práctica clínica.¹⁵ Los desenlaces de interés fueron control del cáncer de próstata (incluyendo supervivencia libre de recurrencia bioquímica y clínica, supervivencia específica de la enfermedad y supervivencia global), toxicidad aguda y tardía, y calidad de vida. Las búsquedas manuales complementaron las búsquedas electrónicas.

El personal de ASTRO y el grupo de trabajo recuperaron y examinaron un total de 480 resúmenes. Posteriormente, se eliminaron 419 artículos con base en los criterios de exclusión y las restricciones de diseño y tamaño del estudio. Los criterios de exclusión incluyeron radiación posoperatoria; braquiterapia de dosis de alta tasa, enfermedad localmente avanzada o metastásica, terapia de rescate o Re-irradiación, estudios preclínicos o no humanos, estudios

dosimétricos sin desenlaces clínicos; y otros que no fueran relevantes para las preguntas clave. Sólo se incluyeron los estudios en los que se administró EBRT hipofraccionada a la próstata con o sin inclusión de las vesículas seminales; los estudios sobre la administración hipofraccionada de EBRT a los ganglios linfáticos pélvicos no fueron elegibles. Las consideraciones sobre el uso de la EBRT electiva de ganglios pélvicos en cáncer de próstata localizado están fuera del alcance de esta guía. De manera similar, las consideraciones sobre el uso de la terapia de privación de andrógenos (TDA) junto con la EBRT hipofraccionada están fuera del alcance de esta guía; los clínicos son remitidos a otras guías de práctica clínica basadas en la evidencia que han emitido recomendaciones sobre el uso de terapia de privación androgénica neoadyuvante o adyuvante con EBRT fraccionada convencionalmente. ¹⁶⁻¹⁸

Para los estudios que abordaron la EBRT moderadamente hipofraccionada, sólo se incluyeron ensayos aleatorizados controlados o metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados. Para aquellos que buscan esquemas ultrahipofraccionados, se aceptaron ensayos aleatorizados controlados, metaanálisis y estudios observacionales prospectivos con al menos 50 pacientes. Finalmente, se incluyeron 61 artículos y se resumieron en tablas detalladas para proporcionar evidencia de apoyo para las recomendaciones de la guía.

También se identificaron resúmenes relevantes de las reuniones de ASTRO, ASCO, ESTRO y de la Organización Europea de Cáncer (ECCO) entre enero de 2014 y enero de 2017 que se ajustan a los criterios de inclusión y exclusión y las restricciones del estudio. En algunos casos, estos resúmenes se comentan en la narrativa, pero no se utilizaron para respaldar las recomendaciones.

PICO**Tabla 1. Preguntas Clave (KQ) en formato PICO**

<i>Población</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparador</i>	<i>Desenlaces</i>
Hombres con cáncer de próstata localizado que: <ul style="list-style-type: none"> • Requieren o prefieren un tratamiento en lugar de una vigilancia activa. • Han optado por la EBRT en lugar de la prostatectomía, la braquiterapia u otras opciones de tratamiento. 	Pregunta Clave 1: Hipofraccionamiento moderado	Fraccionamiento convencional	<ul style="list-style-type: none"> • Control del cáncer de próstata • Toxicidad • Calidad de vida
	Pregunta Clave 2: Esquemas diferentes de hipofraccionamiento moderado comparados entre sí		
	Pregunta Clave 3: Ultrahipofraccionamiento	Fraccionamiento convencional	
	Pregunta Clave 4: Esquemas diferentes de ultrahipofraccionamiento moderado comparados entre sí		
	Pregunta Clave 5: Diferentes limitaciones de tejido normal utilizadas en ensayos clínicos		
	Pregunta Clave 6: Diferentes volúmenes de tratamiento utilizados en ensayos clínicos.		
	Pregunta Clave 7: Hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento mediante radioterapia guiada por imágenes (IGRT)	Hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento sin radioterapia guiada por imágenes (IGRT)	
	Pregunta Clave 8: Hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento mediante radioterapia de intensidad modulada (IMRT)	Hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento usando radioterapia conformacional tridimensional (3-D CRT)	

Determinación de la Fuerza de la Evidencia

Las declaraciones de recomendaciones de las guías se desarrollaron con base en la literatura utilizando una metodología modificada de Evaluación, Desarrollo y Evaluación de Recomendaciones (GRADE), que es un enfoque explícito y sistemático para definir la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia.^{19,20} Cuando estaban disponibles, los datos de alta

calidad formaron la base de las declaraciones de acuerdo con los estándares de la Academia Nacional de Medicina (antes Instituto de Medicina).²¹ Cuando fue necesario, la opinión de expertos complementó la evidencia.

Las recomendaciones se clasificaron como "fuertes" o "condicionales". Una recomendación fuerte indica que el grupo de trabajo confiaba en que los beneficios de la intervención superaban claramente a los daños, o viceversa, y que "todas o casi todas las personas informadas tomarían la decisión recomendada a favor o en contra de una intervención". Se hicieron recomendaciones condicionales cuando el equilibrio entre riesgos y beneficios era más uniforme o era incierto. En estos casos, el grupo de trabajo creía que "la mayoría de las personas informadas elegirían el curso de acción recomendado, pero un número sustancial no lo haría" y, por lo tanto, "los clínicos y otros prestadores de salud tienen que dedicar más tiempo al proceso de toma de decisiones compartida mediante el cual garantizan que la elección informada refleje los valores y preferencias individuales".¹⁹

La calidad de la evidencia que soportaba cada declaración de recomendación se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja. Estos niveles de calidad indicaron:

- "Alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto,
- Moderada: Estamos moderadamente confiados en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real se acerque a la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- Baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto,

- Muy Baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación ".²⁰

El consenso se evaluó mediante un enfoque Delphi modificado basado en el proceso de la ASCO.²² En una encuesta en línea, los miembros del grupo de trabajo calificaron su acuerdo con cada recomendación en una escala Likert de cinco puntos, desde muy en desacuerdo hasta muy de acuerdo. Un umbral preespecificado de $\geq 75\%$ de los evaluadores que seleccionaron "de acuerdo" o "totalmente de acuerdo" indicó que se logró el consenso. Si una declaración de recomendación no cumplía con este umbral, se editaba y se volvía a evaluar. También se volvieron a evaluar las declaraciones de recomendación que lograron consenso y que se modificaron después de la primera ronda.

Declaraciones de la Guía

Pregunta Clave 1

En pacientes con cáncer de próstata localizado que son candidatos para EBRT, ¿cómo se compara la EBRT moderadamente hipofraccionada (240-340 cGy por fracción) con la EBRT convencionalmente fraccionada (180-200 cGy por fracción) en términos de control del cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida con base en:

- ¿Grupo de estratificación del riesgo de cáncer de próstata?
- ¿Edad del paciente, comorbilidad, anatomía (ej., volumen de la glándula prostática) y función urinaria basal?

Desenlaces del control del cáncer de próstata: Impacto del grupo de estratificación de riesgo

Declaración KQ1A: En hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y reciben EBRT a la próstata con o sin radiación a las vesículas seminales, se les debería ofrecer hipofraccionamiento moderado.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Alta
- **Consenso:** 100%

Declaración KQ1B: En hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio que estén recibiendo EBRT a la próstata con o sin radiación a las vesículas seminales, se les debería ofrecer hipofraccionamiento moderado.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Alta
- **Consenso:** 100%

Declaración KQ1C: En los hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que estén recibiendo EBRT a la próstata, pero sin incluir los ganglios linfáticos pélvicos, se debería ofrecer hipofraccionamiento moderado.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Alta
- **Consenso:** 94%

Cuatro grandes ensayos aleatorizados controlados prospectivos que inscribieron a más de 6000 pacientes, así como ECA adicionales de una sola institución, demuestran que la EBRT

administrada a la próstata mediante hipofraccionamiento moderado (fracciones de 240 a 340 cGy) proporciona un control temprano del cáncer de próstata similar a la EBRT administrada mediante fraccionamiento convencional (180 a 200 cGy por día) ([Tabla 2](#)).²³⁻³³

Los ensayos multicéntricos más grandes son el ensayo de Radioterapia Modulada de Alta Intensidad de Dosis Convencional o Hipofraccionada para Cáncer de Próstata (CHHiP), el Ensayo de Irradiación Fraccionada de Próstata (PROFIT), el ensayo de Radioterapia del Grupo de Oncología(RTOG) 0415 y el ensayo holandés Hipofraccionado versus Radioterapia Convencional Fraccionada para Pacientes con Cáncer de Próstata (HYPRO).^{23,26-28} El ensayo CHHiP aleatorizó 3216 hombres con enfermedad de riesgo predominantemente intermedio a uno de tres brazos: 7400 cGy en 37 fracciones de 200 cGy durante 7,4 semanas, 6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy durante 4 semanas, o 5700 cGy en 19 fracciones de 300 cGy durante 3,8 semanas. Con un seguimiento medio de 5,2 años, el esquema hipofraccionado de 6000 cGy tuvo un fracaso clínico y bioquímico no inferior en comparación con el esquema convencionalmente fraccionado de 7400 cGy. Sin embargo, el esquema hipofraccionado de 5700 cGy no fue inferior al esquema de 7400 cGy con respecto a este criterio de valoración.²³

El ensayo PROFIT aleatorizó a 1206 hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio a 7800 cGy en 39 fracciones de 200 cGy durante 7,8 semanas o 6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy durante 4 semanas. En una mediana de seguimiento de seis años, el esquema hipofraccionado tuvo un fracaso clínico-bioquímico no inferior.²⁷

RTOG 0415 aleatorizó a 1115 hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo a 7380 cGy en 41 fracciones de 180 cGy durante 8.2 semanas o a 7000 cGy en 28 fracciones de 250 cGy

durante 5,6 semanas. Con una mediana de seguimiento de 5,8 años, el esquema hipofraccionado tuvo una supervivencia libre de enfermedad no inferior. ²⁸

Finalmente, el ensayo HYPRO holandés, asignó al azar a 820 hombres con cáncer de próstata predominantemente de alto riesgo a 7800 cGy en 39 fracciones de 200 cGy administrados cinco días a la semana durante 7,8 semanas o 6460 cGy en 19 fracciones de 340 cGy administrados tres días a la semana durante 6,3 semanas. Con una mediana de seguimiento de cinco años, no hubo diferencias en las tasas de supervivencia libre de recurrencia entre los brazos de tratamiento. ²⁶

Los ensayos aleatorizados controlados que compararon la EBRT moderadamente hipofraccionada y la convencionalmente fraccionada variaron sustancialmente en la distribución del grupo de riesgo de los pacientes incluidos ([Tabla 2](#)). El ensayo RTOG 0415 inscribió exclusivamente a pacientes de bajo riesgo, ²⁸ el ensayo PROFIT inscribió solo pacientes de riesgo intermedio, ²⁷ y un ensayo italiano más pequeño reportado por Arcangeli et al. se limitó a pacientes de alto riesgo. ³³ Todos los demás ensayos incluyeron pacientes de más de un grupo de riesgo. Mientras que los pacientes de riesgo intermedio constituyeron la mayoría de los incluidos en los ensayos aleatorizados controlados, los pacientes de alto riesgo representaron una minoría considerable de casi el 20%. En términos absolutos, en estos ensayos se incluyeron más de 1200 pacientes con enfermedad de alto riesgo.

El ensayo CHHiP y el ensayo HYPRO presentaron análisis de desenlace primario estratificado por grupo de riesgo. En CHHiP, el desenlace primario fue el tiempo hasta el fracaso bioquímico o clínico. En la aleatorización que comparó 6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy con 7400 cGy en 37 fracciones de 200 cGy, el hazard ratio para el desenlace primario fue de 1,17

(intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,67-2,02) en pacientes de alto riesgo, 0,78 (IC de 95%, 0,62-0,98) en pacientes de riesgo intermedio y 1,07 (IC de 95%: 0,48-3,39) en pacientes de bajo riesgo (con hazard ratios <1 a favor del grupo de 6000 cGy). La prueba estadística para una interacción entre el efecto del tratamiento y el grupo de riesgo no fue significativa ($p = 0,45$). En la aleatorización comparando 5700 cGy en fracciones de 300 cGy con 7400 cGy en fracciones de 200 cGy, de manera similar, no hubo evidencia de interacción significativa entre el efecto del tratamiento y el grupo de riesgo ($p=0,17$).²³

En el ensayo HYPRO, el desenlace primario fue la supervivencia libre de recidivas. Los cocientes de riesgo (nuevamente definidos de manera que los cocientes <1 favorezcan el grupo de hipofraccionamiento moderado) fueron 0,87 (IC del 95%: 0,63-1,22) en el subgrupo de alto riesgo y 0,85 (IC del 95%: 0,4-1,79) en el subgrupo de riesgo intermedio, sin evidencia estadística de heterogeneidad entre los subgrupos ($p = 0,95$).²⁶

Finalmente, el ensayo italiano, a diferencia de otros estudios de una sola institución, incluyó exclusivamente a pacientes con enfermedad de alto riesgo y comparó 8000 cGy en 40 fracciones de 200 cGy durante 8 semanas versus 6200 cGy en 20 fracciones de 310 cGy durante 5 semanas (cuatro fracciones por semana). Los resultados de los 168 pacientes acumulados han sido reportados con una mediana de seguimiento de nueve años. Al ensayo no se le dio el poder para el control del cáncer. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la ausencia de falla bioquímica durante 10 años, con tasas del 72% en el brazo de hipofraccionamiento moderado y del 65% en el brazo de fraccionamiento convencional ($p = 0,15$).³³

Hasta la fecha, hay desenlaces publicados limitados más allá de los cinco años para el hipofraccionamiento moderado. Por lo tanto, la evidencia actual respalda un control temprano

del cáncer similar con este enfoque. Más aun, en los reportes publicados hasta la fecha, predominan las medidas bioquímicas de control del cáncer, y se reconoce que son subrogados imperfectos para desenlaces oncológicos más importantes a largo plazo, incluyendo supervivencia específica a la enfermedad y supervivencia global. El seguimiento adicional será valioso para establecer el impacto de estos esquemas de hipofraccionamiento moderado en el control del cáncer a largo plazo. La evidencia es más sólida para los hombres con enfermedad de riesgo bajo y riesgo intermedio, ya que la mayoría de los hombres tratados en estos ensayos aleatorizados controlados (más de 5000) cayeron en estas categorías. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de alto riesgo están razonablemente bien representados en los ensayos completados y no hay evidencia clara de heterogeneidad del efecto del tratamiento para la EBRT moderadamente hipofraccionada en pacientes de alto riesgo en comparación con aquellos con enfermedad de riesgo bajo o intermedio. Por lo tanto, el grupo de trabajo recomienda que se ofrezca EBRT moderadamente hipofraccionada a los pacientes de todos los grupos de riesgo después de una discusión de los riesgos y beneficios.

Por último, cabe señalar que, con la excepción de un pequeño subconjunto de pacientes en el ensayo Fox Chase, el volumen clínico objetivo en los ensayos aleatorizados controlados que evaluaron el hipofraccionamiento moderado no incluyó los ganglios linfáticos pélvicos; En cambio, la EBRT se administró a la glándula prostática con o sin inclusión de las vesículas seminales. Las recomendaciones a favor o en contra del uso de la EBRT ganglionar pélvica electiva en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo están fuera del alcance de esta guía. Para los pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo, se enfatiza que las recomendaciones de esta guía con respecto al hipofraccionamiento moderado se aplican a aquellos escenarios en

los que se ha tomado la decisión de incluir la próstata y las vesículas seminales en el volumen objetivo de la EBRT, pero excluir los ganglios linfáticos pélvicos.

Desenlaces del control del cáncer de próstata: Impacto de la edad, comorbilidad, anatomía y función urinaria del paciente

Declaración KQ1D: En pacientes que son candidatos para EBRT, se debería ofrecer hipofraccionamiento moderado sin importar la edad del paciente, sus comorbilidades, anatomía, o la función urinaria. Sin embargo, los médicos deben analizar el seguimiento limitado más allá de cinco años para la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados existentes que evalúan el hipofraccionamiento moderado.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Alta
- **Consenso:** 94%

La eficacia de la EBRT moderadamente hipofraccionada no parece verse afectada por la edad, la comorbilidad o la anatomía del paciente. Las características iniciales estaban bien equilibradas en los brazos de todos los ensayos aleatorizados controlados prospectivos grandes que compararon la EBRT moderadamente hipofraccionada con la convencionalmente fraccionada. Los criterios de elegibilidad basados en la edad, la comorbilidad y la anatomía fueron generalmente similares entre ensayos. La mayoría de los ensayos excluyeron pacientes con EBRT pélvica previa u otro tratamiento para el cáncer de próstata (que no sea biopsia o resección transuretral de la próstata [RTUP]), al igual que aquellos con otras neoplasias activas en los últimos 5 años (excepto carcinoma de piel basal o escamoso localizado).

En el ensayo CHHiP, la edad media fue de 69 años (rango 44-85 años). Los hombres con un estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 0 o 1 fueron elegibles. Los criterios de exclusión adicionales incluyeron una esperanza de vida de <10 años, condiciones

comórbidas que excluían la EBRT radical, prótesis bilateral de cadera y tratamiento anticoagulante completo (criterio eliminado el 1 de julio de 2009). Es de destacar que el 11% de los participantes tenían diabetes, 40% hipertensión, 4% enfermedad inflamatoria intestinal, 8% cirugía pélvica previa, 7% hemorroides sintomáticas y 8% TURP previa. En análisis preespecificado de subgrupos, los hombres mayores (edad > 69 años) tenían una tasa de fracaso clínico o bioquímico reducido con 6000 cGy en fracciones de 300 cGy en comparación con 7400 cGy en fracciones de 200 cGy (cociente de riesgo [HR] 0,59; IC del 90%: 0,43- 0,81), pero los hombres más jóvenes (edad ≤ 69 años) no mostraron diferencias entre los grupos de tratamiento (HR 1,11; IC: 90%: 0,84-1,48) (prueba de interacción, p = 0,01). Esta diferencia no se observó en el grupo de 5700 cGy (p = 0,73).¹⁵

En el ensayo holandés HYPRO , la mediana de edad fue de 70 años (rango 44-85 años; rango intercuartílico [IQR]: 66-75 años). Los hombres con un estado funcional de la OMS de 0 a 2 fueron elegibles. El cuarenta y cinco por ciento de los participantes tenía un volumen prostático ≤50 cm³ y el 51% tenía un volumen > 50 cm³ (4% desconocido). En análisis multivariados post-hoc, la edad (> 70 vs ≤70 años, HR multivariado 0,89, IC 95%: 0,64-1,22, p = 0,46) y el volumen prostático (<50 cm³ vs ≤50 cm³ HR multivariado 1,15, IC del 95%: 0,82-1,61, p = 0,42) no se asociaron con el desenlace de supervivencia libre de recidiva. Los análisis post-hoc de supervivencia libre de recidiva no mostraron ningún efecto de interacción entre el grupo de tratamiento y cualquier subgrupo analizado (incluyendo la edad y el volumen prostático), todos con supervivencia comparable.¹⁸

En el ensayo PROFIT, la edad media fue de 71 años (IQR: 67-75 años). Los criterios de exclusión adicionales incluyeron el plan de tratamiento de radiación que no cumpliera con las

restricciones de dosis para el brazo de hipofraccionamiento del ensayo y la enfermedad inflamatoria intestinal. El 11% tenía antecedentes de infarto de miocardio, el 57% hipertensión que requería medicación, el 17% diabetes, el 3% trastornos intestinales y el 2% trastornos vesicales. Además, el 56% de los pacientes tenían antecedentes cardíacos y el 11% antecedentes respiratorios dentro de los últimos 5 años.²⁷

En el RTOG 0415, la mediana de edad fue de 67 años, con un 38,5% de ≥ 70 años y un 16,7% de ≤ 59 años. Los criterios de elegibilidad incluyeron un estado funcional de Zubrod < 2 . Más del 92% de los participantes no tenían limitaciones físicas (puntuación de desempeño de Zubrod 0).¹⁷

Finalmente, cabe señalar que las medidas de la función urinaria basal se informaron escasamente en los ensayos aleatorizados controlados a gran escala. Ningún ensayo proporcionó análisis de la eficacia de la EBRT moderadamente hipofraccionada estratificada por función urinaria basal.

En resumen, los ensayos reportados fueron generalmente representativos de la población de pacientes con cáncer de próstata y no parece haber un efecto consistente de la edad, la comorbilidad o la anatomía sobre la eficacia de la EBRT moderadamente hipofraccionada que impidiera su uso. Sin embargo, dados los limitados desenlaces publicados más allá de los cinco años para la mayoría de los ensayos aleatorizados controlados existentes que evalúan el hipofraccionamiento moderado, será valioso el seguimiento y los análisis adicionales.

Toxicidad y calidad de vida

Declaración KQ1E: Los hombres deben ser aconsejados sobre el pequeño riesgo aumentado de toxicidad gastrointestinal aguda con hipofraccionamiento moderado. La radioterapia de haz externo moderadamente hipofraccionado tiene un riesgo similar de toxicidad genitourinaria aguda tardía (GU) y toxicidad gastrointestinal tardía comparada con la radioterapia de haz externo convencionalmente fraccionado. Sin embargo, los médicos deben analizar el seguimiento limitado más allá de cinco años para la mayoría de los ensayos aleatorizados controlados existentes que evalúan el hipofraccionamiento moderado.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Alta
- **Consenso:** 100%

Múltiples ensayos aleatorizados controlados fase III y metaanálisis han comparado la toxicidad aguda para el hipofraccionamiento moderado contra el fraccionamiento convencional. Estos estudios son consistentes en mostrar una toxicidad genitourinaria aguda similar en ambos brazos de tratamiento (hasta 90-120 días después de la RT), con tasas de toxicidad GU aguda grado ≥ 2 de aproximadamente 30-60% y grado ≥ 3 tan alto como de un 20%. ([Tabla 2](#)). Sin embargo, el hipofraccionamiento se asocia con un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal aguda moderada. CHHiP, PROFIT, HYPRO y Fox Chase encontraron un mayor riesgo de toxicidad gastrointestinal aguda con hipofraccionamiento ^{23,25,27,29} y el ensayo italiano observó una tendencia no significativa. ³⁴ Aluwini et al., encontraron que la toxicidad gastrointestinal de grado ≥ 2 hasta 120 días después de la radioterapia en el ensayo HYPRO fue más común con hipofraccionamiento (42% versus 31%, odds ratio [OR] 1,6, 95% IC: 1,19-2,14). La toxicidad de grado ≥ 3 fue poco común (~ 6%) y fue similar entre el hipofraccionamiento y el fraccionamiento convencional. Además, los efectos secundarios agudos de la radiación se produjeron más temprano (4 a 5 semanas) para el hipofraccionamiento moderado que para el fraccionamiento

convencional.²⁵ Cabe señalar que en el ensayo CHHiP, mientras que la toxicidad GI aguda máxima fue mayor en los brazos moderadamente hipofraccionados en las primeras semanas, no hubo diferencia en la prevalencia de toxicidad GI de grado ≥ 2 entre los brazos 18 semanas después del inicio de la EBRT.²³

Los mismos ensayos aleatorizados controlados muestran que la EBRT moderadamente hipofraccionada tiene un riesgo similar de toxicidad genitourinaria tardía y gastrointestinal tardía en comparación con la EBRT convencionalmente fraccionada, con la salvedad de que todos menos uno de estos ensayos han sido reportados con una mediana de seguimiento de cinco a seis años. (Se informó un seguimiento de nueve años en el ensayo italiano relativamente pequeño.³³) Los resultados tardíos de toxicidad de los ensayos aleatorizados controlados deben considerarse teniendo en cuenta el diseño del ensayo. Algunos ensayos fueron diseñados para ser isoequivalentes en dosis biológicas para próstata y efectos tardíos, mientras que otros administraron una dosis efectiva más alta en el brazo hipofraccionado ([Tabla 2](#)). Los ensayos con dosis biológicamente efectivas similares en los brazos convencional e hipofraccionado incluyeron a más de 4000 pacientes y ninguno encontró diferencias estadísticas en la toxicidad urinaria o gastrointestinal tardía reportada por el médico o en los síntomas GU o GI informados por el paciente.^{23,27,33}

Dos de los ensayos aleatorizados controlados - HYPRO y RTOG 0415, identificaron un riesgo ligeramente aumentado de toxicidad tardía.^{24,28} HYPRO se diseñó como ensayo de superioridad por su desenlace primario de supervivencia libre de recidiva y el brazo moderadamente hipofraccionado tuvo una dosis biológicamente eficaz escalonada en comparación con el brazo de fraccionamiento convencional. La toxicidad tardía se comparó por

separado según un criterio predeterminado de no inferioridad. La toxicidad GI de grado ≥ 2 a los tres años fue del 18% en el grupo convencional frente al 22% en el grupo moderadamente hipofraccionado, una pequeña diferencia pero que excedió la definición de no inferioridad de no más del 2,8% de aumento del riesgo. Interesantemente, HYPRO también observó que el brazo de fraccionamiento convencional se asoció con mayor toxicidad de GU de alto grado a los tres años (grado ≥ 3 GU: 19% frente a 13%).²⁴ Estos resultados deben interpretarse en el contexto del aumento de dosis empleado en el brazo moderadamente hipofraccionado y el volumen objetivo relativamente grande que incluía la glándula y las vesículas seminales en una gran mayoría de los pacientes incluidos. RTOG 0415 también encontró una mayor frecuencia de toxicidad GI tardía máxima de grado 2 (cociente de riesgo [RR] 1,59) y toxicidad GU (RR 1,31) con hipofraccionamiento, pero se diseñó con una dosis efectiva más alta para tejidos normales en el brazo hipofraccionado.²⁸

Tomados en conjunto, los resultados de los ensayos fase III de hipofraccionamiento convencional versus moderado no muestran un aumento consistente en la toxicidad tardía para los esquemas de hipofraccionamiento moderado. Cabe señalar además que la frecuencia de toxicidad tardía observada en estos ensayos fue comparable con los estándares históricos de fraccionamiento convencional con dosis escalonadas.

Algunos síntomas urinarios pueden ser más probables con el hipofraccionamiento. Arcangeli et al., han reportado que, si bien las tasas globales de toxicidad tardía GU / GI fueron similares en los ensayos aleatorizados controlados italianos, el brazo hipofraccionado tuvo un aumento significativo en todos los grados de hematuria tardía (17% versus 4%), aunque los eventos fueron predominantemente de grado 1 y no se encontró diferencia en hematuria de

grado actuarial mayor o igual a 2.³³ Además, mientras que las toxicidades globales GU fueron comparables en el ensayo HYPRO, una revisión de ítems individuales notó una asociación entre el hipofraccionamiento y la nocturia significativa (>6 veces por noche – OR 4,94, 95% IC: 1,87-13,09) e incontinencia (OR 1,52, 95% IC: 1,03-2,24).²⁴ HYPRO también usó un esquema hipofraccionado de 6460 cGy en 19 fracciones de 340 cGy, una dosis más alta por fracción que otros ensayos aleatorizados controlados de hipofraccionamiento moderado ([Tabla 2](#)).

Hasta la fecha, en ninguno de los cuatro ensayos aleatorizados controlados multicentro de gran escala completados hay análisis de toxicidad aguda o tardía estratificada por brazo de tratamiento presentado por subgrupo de interés. Específicamente, con base en los reportes hasta la fecha, se desconoce si el hipofraccionamiento moderado podría tener *exceso de* toxicidad aguda o tardía en comparación con el hipofraccionamiento convencional en, por ejemplo, pacientes de edad avanzada, aquellos con volúmenes mayores de glándulas, o aquellos con una disfunción miccional basal significativa. Se han completado análisis de regresión multivariable en algunos ensayos para evaluar la asociación entre las características basales y la toxicidad aguda y tardía después del hipofraccionamiento moderado. En el ensayo HYPRO, por ejemplo, los hombres con síntomas urinarios e intestinales al inicio (grado ≥ 2 en la escala RTOG) fueron significativamente más propensos a experimentar toxicidad GU y GI aguda después de la EBRT, ya sea moderadamente hipofraccionada o convencional.²⁵ De manera similar, se ha encontrado que la toxicidad tardía después del hipofraccionamiento moderado está significativamente asociada con varios factores, incluidos síntomas GU / GI basales de grado 2,^{24,29} edad,²⁴ y volumen de la glándula prostática.^{24,32} Se enfatiza, sin embargo, que estos factores no son exclusivos del hipofraccionamiento, ya que todos se han encontrado de manera

similar asociados con un mayor riesgo de toxicidad tardía después del fraccionamiento convencional. Los investigadores de Fox Chase encontraron que una puntuación inicial de la escala internacional de síntomas prostaticos (IPSS) de 12 o más se asoció con un mayor riesgo de toxicidad GU tardía después de un hipofraccionamiento moderado ($p = 0,003$),²⁹ pero una puntuación IPSS basal no se asoció con el riesgo de toxicidad GU tardía en el ensayo del MD Anderson.³² Los análisis secundarios de los ensayos a gran escala completados, que abordan la toxicidad en estos y otros subgrupos de interés serían valiosos para identificar cualquier grupo de pacientes que pueda experimentar *toxicidad diferencial* con hipofraccionamiento moderado comparado con fraccionamiento convencional, pero hasta la fecha no se han identificado tales grupos.

Además de la toxicidad informada por los clínicos, se incluyeron desenlaces reportados por los pacientes (PRO) en varios de los ensayos aleatorizados controlados y estos proporcionan medidas de calidad de vida (QOL).³⁵ El reporte más grande de calidad de vida proviene de un sub-estudio del ensayo CHHiP en el que participaron 2100 pacientes. El desenlace primario del sub-estudio fue la molestia intestinal general y esto se evaluó mediante cuestionarios de calidad de vida que incorporaron una serie de instrumentos validados antes de la EBRT y en intervalos posteriores hasta 24 meses después de la EBRT. Se observaron molestias intestinales moderadas a los 24 meses en el 5%, 6% y 5% de los hombres en los brazos de 7400 cGy, 6000 cGy y 5700 cGy, respectivamente. Se observó una molestia intestinal severa a los 24 meses en <1% de cada brazo de tratamiento. No se observaron diferencias significativas entre los brazos. De manera similar, no se observaron diferencias significativas entre los esquemas de tratamiento en los desenlaces secundarios de molestias sexuales y urinarias. Los resultados de calidad de vida

específicos de la próstata de RTOG 0415 también han sido reportados en forma de resumen.³⁶

El cuestionario de índice Compuesto Expandido de Próstata (EPIC) se administró al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses. Los cambios en las puntuaciones en comparación con la línea base se evaluaron en cada uno de los cuatro dominios del EPIC: intestinal, urinario, sexual y hormonal. A los 6 meses, no hubo diferencias en las puntuaciones de cambio entre los brazos moderadamente hipofraccionado y convencionalmente fraccionado en ninguno de los cuatro dominios. A los 12 meses, hubo una mayor disminución en el dominio intestinal en pacientes tratados con hipofraccionamiento moderado, pero esto no alcanzó el umbral predeterminado para importancia clínica. Cuando se consideran en conjunto, los PRO de estos ensayos indican que la EBRT moderadamente fraccionada y convencionalmente fraccionada tienen efectos similares, y en general modestos, sobre la calidad de vida.

Pregunta Clave 2

En pacientes con cáncer de próstata localizado que son candidatos para EBRT, ¿cómo se comparan los esquemas de EBRT moderadamente hipofraccionado utilizados en ensayos clínicos en términos de control del cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida? y ¿Se pueden recomendar esquemas particulares según el grupo de estratificación del riesgo de cáncer de próstata, la edad, comorbilidad, anatomía (ej., volumen de la glándula prostática) y la función urinaria basal?

Declaración KQ2A :: Se sugieren esquemas de 6000 cGy administrados en 20 fracciones de 300 cGy y 7000 cGy administrados en 28 fracciones de 250 cGy, ya que están respaldados por la mayor base de evidencia. No se puede determinar un esquema óptimo ya que la mayoría de los planes de fraccionamiento múltiple evaluados en ensayos clínicos no han sido comparados directamente.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Moderada:
- **Consenso:** 100%

Declaración KQ2B: No se sugiere un esquema moderadamente hipofraccionado sobre otro para el control del cáncer en grupos de riesgo específicos y la eficacia de los esquemas de EBRT moderadamente hipofraccionados no parece verse afectada por la edad del paciente, la comorbilidad, la anatomía o la función urinaria.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Moderada:
- **Consenso:** 100%

Se han evaluado múltiples esquemas de radiación moderadamente hipofraccionados en ensayos aleatorizados controlados ([Tabla 2](#)). Los ensayos modernos que utilizan IMRT u otras técnicas de tratamiento modulado, a menudo guiados por imágenes, demuestran consistentemente un control temprano del cáncer similar y generalmente no indican diferencias en la toxicidad tardía GU y GI. Sin embargo, el único estudio que comparó directamente los esquemas de hipofraccionamiento fue el ensayo CHHiP, que encontró que 5700 cGy en 19 fracciones de 300 cGy tenían un control del cáncer inferior comparado con 6000 cGy en 20

fracciones de 300 cGy. Por lo tanto, se prefiere el esquema de 6000 cGy sobre el esquema de 5700 cGy para el control del cáncer. ²³

Entre los planes de fraccionamiento de dosis que se han probado, el grupo de trabajo prefiere el de 6000 cGy administrado en 20 fracciones de 300 cGy durante cuatro semanas o 7000 cGy en 28 fracciones de 250 cGy durante 5,6 semanas, ya que estos esquemas se han evaluado en el mayor número de pacientes. La evidencia más sólida apoya los 6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy, ya que este esquema se utilizó en dos ensayos aleatorizados controlados diferentes, ha sido probado en todos los grupos de riesgo y ha sido evaluado tanto en presencia como en ausencia de terapia de privación de andrógenos. Es de destacar que solo se incluyeron pacientes de bajo riesgo en el ensayo RTOG 0415 que evaluó 7000 cGy en 28 fracciones durante 5,6 semanas, ²⁸ y, por lo tanto, este esquema no se ha estudiado prospectivamente de manera aleatorizada en pacientes de riesgo intermedio y alto. Dado que el esquema hipofraccionado empleado en el ensayo HYPRO (6460 cGy en 19 fracciones de 340 cGy administrados tres días a la semana durante 6,3 semanas) no demostró conferir un control superior del cáncer sobre el esquema convencional con el que se comparó y, sin embargo, se asoció con una toxicidad genitourinaria tardía grado ≥ 3 , significativamente mayor, no es un esquema preferido por el grupo de trabajo. ²⁶

El aumento escalonado significativo de la dosis más allá de los 6000 cGy en esquemas de 20 fracciones también parece estar asociado con un riesgo de toxicidad severa tardía genitourinaria y gastrointestinal. En una cohorte de una sola institución de 28 hombres con cáncer de próstata localizado tratados con 6600 cGy en 20 fracciones de 330 cGy durante 4,5 semanas, hubo eventos únicos separados de toxicidad tardía grado 4 GU y GI en una mediana de

seguimiento de 108 meses, sugiriendo una ventana terapéutica relativamente estrecha para esquemas moderadamente hipofraccionados en este rango de dosis. ³⁷

Grupo de estratificación del riesgo de cáncer de próstata, edad del paciente, comorbilidad, anatomía y función urinaria

Como se mencionó en KQ1C, la eficacia de la EBRT moderadamente hipofraccionada no parece verse afectada por el grupo de riesgo de cáncer de próstata. Las diferencias significativas en las características de presentación de las poblaciones incluidas en los ensayos aleatorizados controlados de hipofraccionamiento moderado, las definiciones de los desenlaces primarios, el uso de la TDA concomitante, los volúmenes y otros factores ([Tabla 2](#)) excluyen cualquier comparación entre ensayos sobre la eficacia de los distintos esquemas por grupo de riesgo. Sin embargo, se observa que algunos esquemas de hipofraccionamiento moderado se han estudiado más ampliamente en grupos de riesgo que otros. Se incluyeron pacientes de bajo riesgo en el ensayo RTOG 0415 (7000 cGy en 28 fracciones de 250 cGy), ²⁸ Ensayo CHHiP (5700 cGy en 19 fracciones de 300 cGy y 6000 cGy en 20 fracciones de 300 fracciones de cGy), ²³ y el ensayo de MD Anderson (7200 cGy en 30 fracciones de 240 cGy durante 6 semanas). ³² Se incluyeron pacientes de riesgo intermedio en el ensayo CHHiP, ensayo PROFIT (6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy), ²⁷ Ensayo HYPRO (6460 cGy en 19 fracciones de 340 cGy administrados en tres fracciones por semana), ²⁶ Ensayo Fox Chase (7020 cGy en 26 fracciones de 270 cGy durante 5.2 semanas), ²⁹ y el ensayo del MD Anderson. Finalmente, los pacientes de alto riesgo fueron estudiados en el ensayo CHHiP, el ensayo HYPRO, el ensayo Fox Chase y el ensayo italiano (6200 cGy en 20 fracciones de 310 cGy durante 5 semanas). ³³ Por tanto, el esquema mejor representado en todos los grupos de riesgo parece ser el de 6000 cGy en 20 fracciones durante 4 semanas. Sin embargo, en ausencia de comparaciones aleatorizadas directas dentro de grupos

de riesgo específicos, el grupo de trabajo no puede recomendar un esquema sobre otro para grupos de riesgo específicos entre aquellos que han sido estudiados.

De manera similar, con base en los ensayos completados, la eficacia de los esquemas de EBRT moderadamente hipofraccionada no parece verse afectada por la edad, la comorbilidad o la anatomía del paciente. Los análisis de subgrupos del ensayo CHHiP (que no fue diseñado para comparar directamente sus dos programas hipofraccionados) sugirieron que los hombres mayores (edad > 69 años) tenían una tasa de falla clínica o bioquímica reducida con 6000 cGy en 20 fracciones de 300 cGy (pero no con 5700 cGy en 19 fracciones de 300 cGy) en comparación con 7400 cGy en 37 fracciones de 200 cGy.¹⁵ Aparte de esto, no parece haber un efecto consistente de la edad, la comorbilidad o la anatomía sobre la eficacia de la EBRT moderadamente hipofraccionada (en comparación con la terapia convencionalmente fraccionada) y, por lo tanto, es poco probable que haya diferencias significativas entre los diversos programas moderadamente hipofraccionados. Sin embargo, en ausencia de comparaciones aleatorias entre esquemas específicos de hipofraccionamiento moderado, no se puede sacar una conclusión definitiva con respecto a su eficacia comparativa según se vea afectada por la edad, la comorbilidad, la anatomía o la función urinaria inicial. Como se discutió en la sección KQ1D anterior, ciertos factores del paciente (tales como los síntomas basales GU / GI, la edad y el tamaño de la próstata) se han asociado con un riesgo aumentado de toxicidad después de un hipofraccionamiento moderado, de la misma manera que estos factores se han asociado con un aumento de la toxicidad con fraccionamiento convencional, y estos deben tenerse en cuenta al considerar el impacto de esquemas específicos sobre los efectos secundarios.

Pregunta Clave 3

En pacientes con cáncer de próstata localizado que son candidatos para EBRT, ¿cómo se compara la EBRT ultrahipofraccionada (≥ 500 cGy por fracción) con la EBRT convencionalmente fraccionada (180-200 cGy por fracción) en términos de control del cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida?

Declaración KQ3A: En hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo que rechazan la vigilancia activa y eligen el tratamiento activo con EBRT, se puede ofrecer el ultrahipofraccionamiento como una alternativa al fraccionamiento convencional.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Moderada:
- **Consenso:** 88%

Declaración KQ3B: En hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio que estén recibiendo EBRT, el ultrahipofraccionamiento puede ofrecerse como alternativa al fraccionamiento convencional. El grupo de trabajo recomienda firmemente que estos pacientes sean tratados como parte de un ensayo clínico o un registro multiinstitucional.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Baja:
- **Consenso:** 94%

Declaración KQ3C: En hombres con cáncer de próstata de alto riesgo que estén recibiendo EBRT, el grupo de trabajo no sugiere ofrecer ultrahipofraccionamiento fuera de un ensayo clínico o registro multiinstitucional debido a insuficiente evidencia comparativa.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Baja:
- **Consenso:** 94%

Hasta la fecha, no hay datos publicados de eficacia y toxicidad de ensayos aleatorizados controlados que comparen la EBRT ultrahipofraccionada y la convencionalmente fraccionada. No obstante, varios estudios prospectivos no aleatorizados han documentado la administración segura del ultrahipofraccionamiento en pacientes con cáncer de próstata localizado³⁸⁻⁵² y estos resultados parecen aplicarse a pacientes con volúmenes prostáticos de hasta 100 cm³ y con

síntomas urinarios basales leves a moderados (IPSS <20). [La Tabla 3](#) enumera los estudios prospectivos con una mediana de seguimiento de más de 48 meses. Se observan un buen control bioquímico y baja toxicidad, pero cabe destacar que hay muy pocos datos publicados después de cinco años para cualquier grupo de riesgo (77% de las cohortes reportaron enfermedad de bajo riesgo; casi ninguna reportó enfermedad de alto riesgo). Dado que el ultrahipofraccionamiento es un tratamiento no invasivo (como otras técnicas de haz externo), existen relativamente pocas restricciones sobre la edad del paciente o la comorbilidad.

Durante el período de búsqueda de literatura para esta guía, hubo datos que compararon esquemas de EBRT convencionalmente fraccionados y ultrahipofraccionados (≥ 500 cGy por fracción) de un estudio de cohorte,⁵³ un análisis de coincidencia de propensión,⁵⁴ y un resumen.⁵⁵ Se disponía de datos sobre la eficacia de dos de estas series de datos, que incluían exclusivamente a pacientes de bajo riesgo. No se identificaron estudios prospectivos comparando la EBRT ultrahipofraccionada y la convencionalmente fraccionada en cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto con datos de eficacia publicados. Musunuru et al., reportaron desenlaces para 582 pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo tratados entre 2006 y 2008 (pareado por riesgo y era de tratamiento). Los pacientes fueron tratados con vigilancia activa (VA, n = 181), prostatectomía radical (PR, n = 59), EBRT convencional (7600 cGy en 38 fracciones de 200 cGy durante 7,5 semanas, n = 66), tasa debraquitereapia con yodo-125 de baja dosis baja (LDR) (14500 cGy, n = 192), o ultrahipofraccionamiento (3500 cGy en 5 fracciones de 700 cGy durante 5 semanas, n = 84). El seguimiento medio fue de 73 meses. Las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica a 6 años para la EBRT convencional y el

ultrahipofraccionamiento fueron del 92,1% y el 95,8%, respectivamente (no se informó el valor de p entre la EBRT convencional y el ultrahipofraccionamiento).⁵⁶

Loblaw et al., reportaron análisis concordancia de propensión de ultrahipofraccionamiento, LDR y fraccionamiento convencional para pacientes en una base de datos canadiense multiinstitucional (PROCARS). En este estudio, se compararon 602 pacientes de bajo riesgo pre-concordancia: ultrahipofraccionamiento (3500 cGy en 5 fracciones de 700 cGy durante 5 semanas, n = 80), braquiterapia LDR con yodo-125 (14400-14500 cGy, n = 458) y fraccionamiento convencional (7400-7980 cGy en 37-42 fracciones durante 7.5-8.5 semanas, n = 64). La mediana de seguimiento fue de 61, 68 y 86 meses, respectivamente. Para los pacientes de terapia convencional y ultrahipofraccionada, se observó una tendencia de supervivencia libre de enfermedad bioquímica (bDFS) que favorecía el ultrahipofraccionamiento antes de la concordancia (p = 0,08), que logró significancia después de la concordancia (p <0,001). A los seis años, la bDFS fue del 85,9% para el fraccionamiento convencional y del 100,0% para el ultrahipofraccionamiento para los pacientes que concordaran (p = 0,045).⁵⁴

Para la toxicidad, se dispuso de datos comparativos de dos estudios. Widmark et al., reportaron resultados tempranos del ensayo HYPO-RT-PC en forma de resumen en ASTRO 2016.

⁵⁵ Un análisis actualizado de toxicidad, junto con datos de eficacia, se presentaron posteriormente en ESTRO 2018, pero caen fuera del período de revisión de la literatura para esta guía. En este ensayo, 1200 pacientes de riesgo intermedio o alto fueron aleatorizados a 7800 cGy en 39 fracciones de 200 cGy durante 8 semanas versus 4270 cGy en 7 fracciones de 610 cGy durante 2,5 semanas. No se utilizó ninguna terapia de deprivación androgénica y el 80% de los pacientes fueron tratados con 3-D-CRT y los restantes 20% con terapia de arco volumétrico

modulado. Los resultados fueron reportados en un seguimiento medio de 52 meses (866 pacientes tenían un mínimo de dos años seguimiento) y la [Tabla 4](#) resume las diferencias en toxicidad y calidad de vida. Había peor toxicidad aguda intestinal que se normalizó en 3 meses, y peor función urinaria al año para el brazo ultrahipofraccionado. Sin embargo, no hubo diferencias en calidad de vida global, función sexual, o toxicidades grado ≥ 2 . En el artículo de Musunuru, hubo disuria de mayor grado ≥ 2 , mayor necesidad de RTUP y una tendencia hacia un mayor uso de coagulación con plasma de argón para la proctitis por radiación en pacientes que recibieron EBRT convencionalmente fraccionada (en comparación con aquellos que recibieron ultrahipofraccionamiento).⁵⁶

Pregunta Clave 4

En pacientes con cáncer de próstata localizado que son candidatos para EBRT, ¿cómo se comparan los esquemas de EBRT ultrahipofraccionados utilizados en ensayos clínicos en términos de control del cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida?

Declaración KQ4A: La EBRT ultrahipofraccionada de próstata de 3500 a 3625 cGy en 5 fracciones de 700 a 725 cGy para el volumen objetivo de planificación puede ofrecerse a pacientes de riesgo bajo e intermedio con tamaños de próstata inferiores a 100 cm³. Deben seguirse las restricciones de dosis clave en KQ5B.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Moderada:
- **Consenso:** 88%

Declaración KQ4B: El ultrahipofraccionamiento de próstata de cinco fracciones a dosis superiores a 3625 cGy para el volumen objetivo de planificación no se sugiere fuera del contexto de un ensayo clínico o un registro multiinstitucional debido al riesgo de toxicidad tardía.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Moderada
- **Consenso:** 100%

Declaración KQ4C: No se sugiere el ultrahipofraccionamiento de la próstata de cinco fracciones utilizando tratamientos diarios consecutivos debido al posible aumento del riesgo de toxicidad urinaria y rectal tardía.

- **Fuerza de la recomendación:** Condicional
- **Calidad de la evidencia:** Muy Baja
- **Consenso:** 100%

Hay una ausencia de datos de fase III que comparen diferentes programas de fraccionamiento y dosis para el ultrahipofraccionamiento de la próstata. Los desenlaces del control del cáncer de próstata, la toxicidad y la calidad de vida se han analizado utilizando una variedad de programas de dosis y fraccionamiento. El mayor número de pacientes con ultrahipofraccionamiento de próstata en la literatura fue tratado con 3500 cGy en 5 fracciones de 700 cGy o 3625 cGy en 5 fracciones de 725 cGy y estos esquemas fueron bien tolerados y lograron tasas de control bioquímico aceptables. Hubo informes relativamente escasos reportando sobre los detalles de la especificación de la dosis y la heterogeneidad de la dosis. La mayoría de los estudios documentaron la dosis prevista para el volumen objetivo de planificación (PTV), mientras que en otros la dosis se prescribió para el volumen objetivo clínico (CTV); casi ninguno documentó lo que se consideró una desviación menor o mayor en el logro de las dosis prescritas o cuántos pacientes recibieron un plan no desviado. Tampoco hubo evidencia suficiente para comparar el impacto de la edad, la comorbilidad o la función urinaria sobre el control bioquímico, la toxicidad o la calidad de vida entre los diferentes programas de ultrahipofraccionamiento de la próstata.

En 2016, Katz et al., informó sobre 515 pacientes (63% de riesgo bajo, 30% intermedio y 7% de alto riesgo según la categoría de riesgo de la National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) tratados con ultrahipofraccionamiento de próstata a 3500 o 3625 cGy en 5 fracciones de

700 o 725 cGy durante 5 días con una mediana de seguimiento de 84 meses. Las tasas de bDFS a ocho años fueron del 93,6%, 84,3% y 65,0% para los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto de la NCCN ($p < 0,0001$). Cuando los pacientes de riesgo intermedio se subdividieron en subconjuntos favorables y desfavorables (desfavorable se definió como un puntaje Gleason de $4 + 3 = 7$ o más de 1 factor de riesgo intermedio de cT2b, antígeno prostático específico (PSA) de 10 a 20 y un puntaje Gleason de $3 + 4 = 7$), las tasas de bDSF a siete años fueron del 93,2% para el riesgo intermedio favorable y del 68,2% para el riesgo intermedio desfavorable. Al comparar las tasas de bDSF para pacientes de riesgo intermedio bajo y favorable, las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica a 9 años fueron del 95,3% y del 93,5% para los pacientes tratados con 3500 cGy versus 3625 cGy ($p = 0,67$).⁴⁷

De manera similar, un artículo anterior de los mismos autores reportó tasas comparables de toxicidad genitourinaria y rectal aguda RTOG grado 1 y 2 para los esquemas de ultrahipofraccionamiento de próstata de 5 fracciones de 3500 cGy en comparación con el de 3625 cGy. Entre los pacientes con seguimiento mínimo de 12 meses, no se reportó toxicidad aguda de grado 3. Se reportó toxicidad tardía de grado 1, 2 y 3 GU en 4%, 2% y 0% para los pacientes tratados con 3500 cGy en comparación con 4,8%, 5,8% y 0,5% para los pacientes tratados con 3625 cGy. Se observó toxicidad rectal tardía grado 1 y 2 en el 4,2% y el 0% de los pacientes tratados con 3500 cGy en comparación con el 5,3% y el 2,9% de los pacientes tratados con 3625 cGy.⁵⁷

Al considerar la influencia de las características del paciente sobre la toxicidad, Glowaki et al. reportó sobre 132 pacientes tratados con 3500 cGy en 5 fracciones de 725 cGy durante 10 días, 13% de los cuales tenía diabetes, y encontró que el riesgo de toxicidad GU aguda grado ≥ 2

era del 10% para los hombres sin diabetes comparado con 29% de los hombres con diabetes ($p = 0,04$).⁵⁸ Gómez et al. reportó sobre 75 pacientes tratados con un esquema de 4000 cGy en 5 fracciones de 800 cGy con un volumen prostático medio de 103 cm³ y encontró una fuerte y significativa disminución en la calidad de vida urinaria hasta 12 meses después del tratamiento, junto con una significativa pero modesta disminución de la calidad de vida intestinal asociada con un gran volumen de próstata.⁵⁹

A diferencia de los datos de los programas de fraccionamiento que utilizan 3500 a 3625 cGy en 5 fracciones de 700 a 725 cGy, los esquemas con dosis por encima de 3625 cGy no son recomendados por el grupo de trabajo, excepto como parte de un ensayo clínico o registro multiinstitucional. Hannan et al., reportó un estudio multiinstitucional que incluyó a 44 pacientes tratados en un protocolo de fase I de escalada de dosis comenzando en 4500 cGy en 5 fracciones de 900 cGy durante 5 días, aumentando a 4750 cGy en 5 fracciones de 950 cGy y, eventualmente, 5000 cGy en 5 fracciones de 1000 cGy, con 47 pacientes adicionales luego tratados en un estudio de fase II a 5000 cGy en 5 fracciones de 1000 cGy. En total, el 36,3% de los pacientes eran NCCN de bajo riesgo, mientras que el 63,7% eran NCCN de riesgo intermedio. Las tasas de ausencia de falla bioquímica a cinco años (definición de Phoenix) fueron de 98,6% en general, 90,6% para 4500 cGy, 100% para 4750 cGy y 100% para 5000 cGy. Por grupo de riesgo, fue del 100% para los pacientes de bajo riesgo y del 98% para los de riesgo intermedio a los 54 meses de seguimiento medio. No se identificó toxicidad aguda genitourinaria de grado 3 o 4 a ningún nivel de dosis, pero hubo una incidencia del 1,6% de toxicidad aguda gastrointestinal de grado 3 a 5000 cGy. No hubo toxicidad tardía de grado 3 o 4 en el nivel de 4500 cGy, pero se identificó toxicidad tardía genitourinaria de grado 3 a 4750 cGy (6,7% de grado 3) y 5000 cGy (4,9% de grado 3 y 1,6% de

grado 4). También se identificó toxicidad tardía gastrointestinal al nivel de 5000 cGy (6,6% de grado 3 y 3,3% de grado 4).⁴⁵

Musunuru et al., también reportaron un estudio de escalada de dosis que comparó desenlaces entre 84 pacientes de bajo riesgo tratados con 3500 cGy en 5 fracciones de 700 cGy durante 5 semanas y 30 pacientes (60% de riesgo bajo y 40% de riesgo intermedio) tratados con 4000 cGy en 5 fracciones de 800 cGy durante 5 semanas. Las tasas de bDSF a dos, cuatro y seis años fueron del 100%, 98,7% y 95,9% para 3500 cGy (seguimiento medio de 74 meses) y del 100%, 100% y no disponible para 4000 cGy (seguimiento medio de 36 meses). No hubo diferencias significativas en la incidencia de toxicidad aguda genitourinaria o gastrointestinal entre los niveles de 3500 cGy y 4000 cGy (Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos [CTCAE] versión 3.0). Sin embargo, se observó un aumento significativo de la toxicidad tardía al nivel de 4000 cGy. Específicamente, la toxicidad gastrointestinal tardía máxima ≥ 2 se identificó en el 8% a 3500 cGy comparada con el 20% a 4000 cGy ($p = 0,012$), mientras que la toxicidad genitourinaria tardía máxima ≥ 2 se observó en el 5% a 3500 cGy y el 13% a 4000 cGy ($p = 0,02$) (escala RTOG).⁵³

Además, Quon et al., reportó cambio clínicamente mínimamente importante (MCIC) en la calidad de vida urinaria promedio (cuestionario EPIC) entre el 19,5% de los pacientes tratados a 3500 cGy y el 24,1% tratados a 4000 cGy ($p = 0,6$). Las tasas de MCIC para la calidad de vida intestinal promedio fueron 26,8% para 3500 cGy y 41,4% para 4000 cGy ($p = 0,16$).⁶⁰

En conjunto, estos datos han llevado al grupo de trabajo a concluir que las dosis > 3625 cGy en 5 fracciones conllevan un mayor riesgo de toxicidad tardía y desalientan el uso de estos esquemas fuera de los ensayos clínicos o los registros multiinstitucionales.

Pocos datos abordan directamente el programa de tratamiento o la duración total del tratamiento. Se ha empleado una amplia gama de programas en los ensayos prospectivos de EBRT ultrahipofraccionada, incluido el tratamiento diario, el tratamiento en días alternos y el tratamiento semanal. En un análisis exploratorio de un ensayo fase 2, King et al., compararon la calidad de vida urinaria y rectal reportada por los pacientes (utilizando el instrumento EPIC) entre 21 pacientes tratados con un programa diario y 20 pacientes posteriores tratados con un programa de días alternos. A pesar del pequeño tamaño de la cohorte, una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron tratamiento diario reportaron un problema "moderado" o "grande" con respecto a cualquier elemento de calidad de vida por síntomas rectales en comparación con los que recibieron tratamiento en días alternos (38% frente a 0%, $p = 0,0035$).⁶¹ Aunque este estudio no cumplió con los criterios de inclusión de esta revisión de la literatura, ha influido en el diseño de ensayos clínicos posteriores y lleva al grupo de trabajo a concluir que es prudente evitar tratamientos en días consecutivos cuando se trata el cáncer de próstata con ultrahipofraccionamiento .

Pregunta Clave 5

En pacientes con cáncer de próstata localizado que estén recibiendo EBRT moderadamente hipofraccionado o ultrahipofraccionado, ¿cómo se comparan las limitaciones normales de tejido utilizadas en ensayos clínicos en términos de toxicidad y calidad de vida?

Declaración KQ5A: Se deben utilizar al menos dos puntos de restricción de volumen de dosis para el recto y la vejiga para la EBRT moderada o ultrahipofraccionada: uno en el extremo de la dosis alta (cerca de la dosis total prescrita) y otro en el rango de dosis media (cerca del punto medio de la dosis total).

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Moderada
- **Consenso:** 100%

Declaración KQ5B: No se recomienda el uso de restricciones de tejido normal para la EBRT moderada o ultrahipofraccionada que difieran de aquellas de un estudio de referencia publicado debido al riesgo de toxicidad tanto aguda como tardía.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Baja
- **Consenso:** 100%

El hipofraccionamiento moderado se asocia con toxicidad aguda y tardía que es similar en gravedad al fraccionamiento convencional cuando se utilizan las restricciones apropiadas del histograma de dosis-volumen de tejido normal (DVH). Se han realizado varios ensayos aleatorizados controlados prospectivos que analizan la seguridad y eficacia del hipofraccionamiento moderado en comparación con el fraccionamiento convencional.

^{23,28,29,31,33,62-64} Cada uno de estos ensayos reportó toxicidad GI y GU aguda y / o tardía. Aunque la toxicidad aguda más temprana con el hipofraccionamiento moderado, como se documenta en estos ensayos, también desaparece antes. Cada ensayo también reportó el uso de restricciones de dosis para la vejiga y el recto. En general, estas restricciones de dosis limitaron la dosis en la región de dosis alta (cerca de la dosis prescrita total) y en un nivel de rango medio. Para los

ensayos que utilizan el fraccionamiento de 240 a 340 cGy, las restricciones de dosis para el recto se muestran en la [Figura 1A](#) y la vejiga en la [Figura 1B](#) . ^{23,28,29,31,62-65} Las restricciones de fraccionamiento y de dosis para estos ensayos también se muestran en la [Tabla 5](#) .

La calidad de vida reportada por los pacientes también se reportó para varios de los ensayos aleatorizados controlados y no se observaron diferencias estadísticamente significativas. ^{28,30,31,36,63} Con la excepción de RTOG 0415, ²⁸ ninguno de los estudios con un diseño de no inferioridad observó una diferencia significativa en la toxicidad tardía gastrointestinal o genitourinaria reportada por el médico con hipofraccionamiento moderado en comparación con el fraccionamiento convencional. Si bien es tranquilizador que la calidad de vida gastrointestinal y genitourinaria reportada por los pacientes fuera similar en RTOG 0415, la diferencia en la toxicidad tardía gastrointestinal y genitourinaria reportada por los médicos pueda explicarse por las restricciones de dosis de tejido normales utilizadas. ^{28,36} Como se muestra en las Figuras [1A](#) y [1B](#) , las restricciones utilizadas en RTOG fueron las menos restrictivas y pueden explicar la diferencia en la toxicidad observada reportada por los médicos.

Por lo tanto, cuando se utiliza un hipofraccionamiento moderado, se recomienda utilizar una combinación de volúmenes tisulares normales y restricciones de dosis que sean similares, si no directamente adaptadas, de uno de los ensayos aleatorizados controlados y preferiblemente más restrictivas que las utilizadas en RTOG 0415. [La Figura 2](#) ilustra la necesidad de consistencia en la adopción de volúmenes de tejido normales y restricciones de dosis como combinación para evitar una toxicidad inesperada. Se debería proceder con precaución si se utiliza una combinación de volúmenes de tejido normales y restricciones de dosis distintas de las de un estudio de referencia publicado. Para facilitar el cumplimiento de las restricciones de volumen y dosis

rectales y vesicales y lograr consistencia en el tratamiento diario, se han desarrollado una serie de estrategias y se sugiere el uso de una o más de ellas: protocolos para garantizar que la vejiga esté cómodamente llena en el momento del tratamiento , separadores prostato-rectales para permitir preservación de la dosis rectal, y dispositivos rectales de balón para ayudar en la inmovilización de la próstata. ⁶⁶⁻⁶⁹

El ultrahipofraccionamiento tiene toxicidad tanto aguda como tardía. Dados los ensayos aleatorizados controlados limitados hasta la fecha para comparar la toxicidad con el fraccionamiento convencional, no hay datos suficientes para recomendar limitaciones específicas de tejido normal. Ha habido múltiples reportes de ultrahipofraccionamiento para cáncer de próstata localizado. ^{38,41,44,45,47,48,53,60,70-75} La mayoría de estos ensayos se han centrado exclusivamente en pacientes de bajo riesgo. No hay ensayos aleatorizados controlados publicados que comparen el ultrahipofraccionamiento con el fraccionamiento convencional. La gran mayoría de los reportes han utilizado una dosis recetada de 3500 a 3625 cGy en 5 fracciones de 700 a 725 cGy. ^{38,41,47,53,57,60,70,71,74} Las restricciones de volumen de dosis para esos ensayos para el recto se representan en la [Figura 3A](#) y la vejiga en la [Figura 3B](#) . Dada la falta de datos que comparen la toxicidad reportada por el médico y los desenlaces de calidad de vida reportados por el paciente acerca del ultrahipofraccionamiento con el fraccionamiento convencional, no hay restricciones de tejido normal recomendadas como práctica estándar. Se debería proceder con precaución si se utiliza una combinación de volúmenes de tejido normales y restricciones de dosis distintas de las de un estudio de referencia publicado. Finalmente, las estrategias discutidas anteriormente para facilitar el cumplimiento de las limitaciones de

volumen de dosis de tejido normal también se recomiendan en el contexto de ultrahipofraccionamiento.

Pregunta Clave 6

En pacientes con cáncer de próstata localizado que estén recibiendo EBRT moderadamente hipofraccionado o ultrahipofraccionado, ¿cómo se comparan los volúmenes de tratamiento utilizados en ensayos clínicos en términos de control de cáncer de próstata y toxicidad?

Declaración KQ6A : No se recomienda el uso de las definiciones de volumen objetivo y márgenes asociados para la EBRT hipofraccionada que se desvíen de aquellos de un estudio de referencia publicado, especialmente para los esquemas ultrahipofraccionados.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Baja
- **Consenso:** 100%

Dada la variación sustancial en el volumen objetivo y las definiciones de los márgenes entre los reportes de EBRT moderadamente hipofraccionada o ultrahipofraccionada, faltan datos para comparar su impacto en el control del cáncer de próstata y la toxicidad. Existe una heterogeneidad considerable entre las definiciones de volumen tumoral bruto (GTV), volumen objetivo clínico (CTV) y volumen objetivo de planificación (PTV) en la literatura publicada. Con respecto al hipofraccionamiento moderado, el objetivo primario ha incluido la próstata con o sin una porción de las vesículas seminales sobre la base de riesgo adaptado. Entre los reportes de CHHiP, PROFIT y RTOG 0415, la expansión del margen para el PTV no superó los 10 mm. El margen PTV en la interfaz rectal fue generalmente más pequeño, pero no <4 mm.

La literatura sobre ultrahipofraccionamiento se compone en gran parte de cohortes prospectivas de un solo brazo realizadas en muchos casos en instituciones individuales. El alcance de los reportes de los detalles de las definiciones de volumen objetivo fue más variable que en

los ensayos aleatorizados controlados de hipofraccionamiento moderado y, cuando se reportaron, hubo una heterogeneidad notable en los volúmenes empleados. No obstante, se pueden hacer algunas observaciones generales. La estrategia más común para la definición CTV empleada en varias cohortes de una única institución, identificó la CTV como la próstata sola en pacientes de bajo riesgo y la próstata más una porción variable de las vesículas seminales en los pacientes de riesgo intermedio.^{41,57,70-72,74} Los pacientes de alto riesgo estuvieron mal representados en estas cohortes. Con respecto a la definición de PTV, el abordaje reportado con más frecuencia empleó una expansión isotrópica de 5 mm alrededor del CTV con la excepción de una expansión posterior de 3 mm.^{38,47,49,57-59,74,76} Por lo tanto, en términos generales, se han empleado márgenes de PTV algo más estrechos en las cohortes publicadas de ultrahipofraccionamiento que en los ensayos aleatorizados controlados publicados de hipofraccionamiento moderado.

Además de la heterogeneidad en la definición del volumen objetivo, los ensayos completados de hipofraccionamiento moderado y las cohortes publicadas de ultrahipofraccionamiento variaron sustancialmente en la distribución de grupos de riesgo de los pacientes incluidos, la dosis de radiación prescrita, el uso de TDA concomitante, las restricciones de dosis-volumen empleadas en la planificación de la radiación, la técnica y el alcance del seguimiento. Las diferencias observadas en el control del cáncer de próstata y la toxicidad en estos ensayos pueden deberse, por tanto, a una combinación de varios de estos factores en lugar de a factores individuales aislados. Por lo tanto, no fue posible atribuir diferencias en estos desenlaces sólo a la variabilidad en las definiciones de volumen objetivo. En consecuencia, el grupo de trabajo no puede proporcionar una guía definitiva sobre las definiciones óptimas de

volumen objetivo, pero recomienda que se tenga cuidado si se utilizan enfoques que difieran de los de los estudios de referencia publicados incluidos en este documento.

Pregunta Clave 7

En pacientes con cáncer de próstata localizado que estén recibiendo EBRT moderadamente hipofraccionado o ultrahipofraccionado, ¿cómo se compara el tratamiento usando IGRT con el tratamiento que no usa IGRT en términos de control de cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida?

Declaración KQ7A: La IGRT se recomienda universalmente cuando se administra EBRT moderada o ultrahipofraccionada.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Moderada
- **Consenso:** 100%

La gran mayoría de los reportes de EBRT moderadamente hipofraccionada y ultrahipofraccionada han utilizado IGRT.^{23,29,40,77-82} Las excepciones utilizaron volúmenes objetivo más grandes y una técnica no - IMRT. Por lo tanto, se cree que la IGRT es fundamental para la administración segura y eficaz de la EBRT hipofraccionada, ya sea moderadamente hipofraccionada o ultrahipofraccionada. Con la utilización de IMRT para administrar programas hipofraccionados altamente conformados para el tratamiento del cáncer de próstata, existe una mayor preocupación por el movimiento prostático conocido inter e intrafracción, debido a variaciones en la preparación del paciente y cambios en la distensión de la vejiga y el recto.⁸³⁻⁸⁶ La mayor utilización de IGRT ha permitido la corrección de este movimiento a través de una multitud de técnicas pero, en última instancia, a través de la identificación de la posición de la próstata seguida de un ajuste en la posición de tratamiento para tener en cuenta las variaciones.

⁴ Sin tener en cuenta estos cambios, existe la preocupación de una mayor toxicidad del

tratamiento al tejido normal y un reducido control local, particularmente con los gradientes de dosis pronunciados en muchos planes de IMRT. Esto debe sopesarse con el hecho de que IGRT puede conducir a una mayor utilización de recursos, procedimientos adicionales, mayor dosis de radiación al paciente y un riesgo de infección local o sepsis debido a la colocación de marcadores de referencia.

Las evaluaciones que comparan los beneficios sobre el control local y/o la toxicidad reducida con el uso de IGRT han sido mezcladas.⁷⁷⁻⁷⁹ El ensayo CHHiP intentó evaluar esta pregunta incluyendo un sub-estudio Fase 2 aleatorizando pacientes a recibir o no recibir IGRT.²³ A los dos años, no hubo diferencias significativas en la toxicidad intestinal o vesical de grado 2 en pacientes tratados con o sin IGRT.⁸⁷ Incluso sin evidencia aleatorizada significativa, existe un volumen mucho mayor de datos con respecto al tratamiento seguro y eficaz del cáncer de próstata con esquemas moderados y ultrahipofraccionados con IGRT.^{29,40,80-82} Estos estudios han descrito las toxicidades tardías favorables y los desenlaces de control local en el tratamiento con estos esquemas hipofraccionados. Solo hay evidencia limitada de un tratamiento seguro y eficaz con esquemas hipofraccionados en cáncer de próstata sin IGRT, como los realizados por Lukka et al. o Yeoh et al.⁸⁸⁻⁹⁰ Estos estudios no incluyeron esquemas ultrahipofraccionados, no utilizaron IMRT y emplearon dosis más bajas y volúmenes de tratamiento generalmente más grandes que los que se utilizan hoy en día. En vista de esto, el grupo de trabajo recomienda el uso rutinario de la guía por imágenes como un componente de los esquemas de tratamiento hipofraccionado, y este es particularmente el caso cuando se han elegido márgenes reducidos de PTV.

Si bien se recomienda la utilización de IGRT, existen muchas modalidades diferentes para evaluar la posición de la próstata (ultrasonido [US], Marcadores de referencia tomografía computarizada de haz cónico [CBCT]) y para rastrear la posición (imágenes de resonancia magnética de cine y en 4 dimensiones y sistemas de transpondedor de radiofrecuencia). Cada sistema tiene sus propias ventajas y desventajas al comparar el aumento de la dosis de radiación, los procedimientos invasivos adicionales requeridos, el costo, la precisión y el tiempo en la mesa de tratamiento.⁹¹⁻⁹⁴ Hay una serie de estudios que comparan estas tecnologías con respecto tanto a desenlaces como a precisión, pero no se ha identificado el beneficio definitivo de una modalidad sobre otra.⁹³⁻⁹⁷ Hasta que no se disponga de pruebas aleatorizadas sobre los beneficios de estas tecnologías, depende de cada institución determinar la modalidad adecuada para la utilización de IGRT.

Pregunta Clave 8

En pacientes con cáncer de próstata localizado que estén recibiendo EBRT moderadamente hipofraccionado o ultrahipofraccionado, ¿cómo se compara el tratamiento usando IMRT con el tratamiento de terapia de radiación conformada tridimensional (3-D CRT) en términos de control del cáncer de próstata, toxicidad y calidad de vida?

Declaración KQ7A: Las técnicas de 3-D CRT no moduladas no se recomiendan cuando se esté administrando EBRT moderado o ultrahipofraccionado de próstata.

- **Fuerza de la recomendación:** Fuerte
- **Calidad de la evidencia:** Moderada
- **Consenso:** 100%

No hay evidencia suficiente para evaluar el control, la toxicidad y la calidad de vida del cáncer de próstata con el uso de técnicas de tratamiento de 3-D CRT no moduladas para la EBRT moderadamente hipofraccionada. Los estudios que demuestran un control del cáncer de

próstata no inferior sin un aumento significativo de la toxicidad tardía para los planes de tratamiento moderadamente hipofraccionados en comparación con el tratamiento convencionalmente fraccionado han utilizado predominantemente IMRT u otras técnicas de tratamiento modulado. También falta evidencia para evaluar el control, la toxicidad y la calidad de vida en cáncer de próstata con el uso de técnicas de tratamiento de 3-D CRT no moduladas para la EBRT ultrahipofraccionada.

Muchos estudios no aleatorizados que empleaban planes de tratamiento convencionalmente fraccionados se realizaron en la década de los 2000 comparando la 3-D CRT con la IMRT, mostrando toxicidad reducida gastrointestinal y genitourinaria con la IMRT.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Para 2010, las técnicas de IMRT se volvieron el estándar de cuidado para la EBRT de próstata en los Estados Unidos.¹⁰¹ Por lo tanto, no es sorprendente que estudios recientes hayan utilizado la IMRT u otras técnicas de tratamiento no modulado ampliamente. El único ensayo aleatorizado controlado en comparar directamente 3-D CRT con IMRT para un esquema de tratamiento hipofraccionado se realizó en Brasil u utilizó la misma dosis (7000 cGy en 25 fracciones de 280 cGy) y márgenes PTV (10 mm excepto posteriormente 7 mm).³ Se consiguió un total de 215 pacientes, divididos equitativamente entre 3-D CRT e IMRT. Con una media de seguimiento de 56 meses, la tasa toxicidad gastrointestinal aguda RTOG grado ≥ 2 fue de 24% en el brazo de 3-D CRT y de 7% en el brazo de IMRT ($p=0.001$).

La incidencia combinada de toxicidad aguda GI / GU fue del 28% en el brazo 3-D CRT y del 11% en el brazo de IMRT. La tasa de toxicidad GI tardía de grado RTOG ≥ 2 fue del 21,7% en el brazo de 3-D CRT y del 6,4% en el brazo de IMRT ($p = 0,001$) y la tasa de toxicidad GU tardía de grado ≥ 2 fue del 12,3% en el brazo 3-D CRT y 3,7% en el brazo de IMRT ($p = 0,02$). La tasa de

control bioquímico a 5 años, definida como el nadir de PSA más 2 ng / ml según los criterios de la Conferencia de Consenso de Phoenix, fue del 94,3% en el brazo de 3-D CRT y del 95,4% en el brazo de IMRT (diferencia no estadísticamente significativa).³

Los ensayos aleatorizados controlados que comparan la EBRT moderadamente hipofraccionada con la EBRT convencionalmente fraccionada en cáncer de próstata localizado han utilizado técnicas de IMRT de forma exclusiva o predominante, pero no tienen aleatorización por técnica ([Tabla 2](#)). El ensayo PROFIT permitió tanto la técnica 3-D CRT como la IMRT utilizando expansiones consistentes de márgenes PTV.²⁷ El ensayo RTOG 0415 también permitió tanto la técnica 3-D CRT como la IMRT, aunque sólo el 21% de los 1115 pacientes registrados en el ensayo fueron tratados usando las técnicas 3-D CRT.¹⁰² El ensayo CHHiP, por el contrario, utilizó técnicas IMRT exclusivamente.²³ El ensayo HYPRO también utilizó técnicas de IMRT y el 74% de los 820 pacientes estaban en la categoría de alto riesgo.²⁶

Un estudio de una sola institución de Australia utilizó exclusivamente técnicas de tratamiento de 2-D y 3-D CRT con un margen de bloqueo isotrópico de 15 mm alrededor de la glándula prostática. Con una media de seguimiento de 90 meses, utilizando los síntomas reportados por los pacientes para toxicidad gastrointestinal y genitourinaria, 16-48% de los reportaron un aumento en al menos un síntoma GI tardío y el 51% de los pacientes reportaron un efecto adverso en la calidad de vida. Además, del 6% al 32% de los pacientes reportaron un aumento en al menos un síntoma GU y 48% reportaron un efecto adverso en la calidad de vida.⁹⁰ Si bien no es directamente comparable con los criterios de toxicidad de RTOG utilizados por muchos otros investigadores, este estudio indica una alta prevalencia de toxicidad tardía GI y GU

con técnicas de tratamiento de intensidad de haz uniforme y márgenes de bloqueo de moderados a generosos.

Para los programas de tratamiento ultrahipofraccionados, todos los estudios publicados excepto uno utilizaron IMRT u otras técnicas moduladas, incluyendo los estudios de Musunuru, Katz y King. El único estudio ultrahipofraccionado que empleó técnicas de tratamiento 3-D CRT utilizó un programa de fraccionamiento de dosis de 4500 cGy en 9 fracciones de 500 cGy administradas una vez a la semana durante 9 semanas.⁷⁵ Esto difiere del programa de fraccionamiento de dosis utilizado por todos los demás investigadores cuyos resultados han sido publicados desde marzo de 2017. Los investigadores también aplicaron márgenes de PTV más generosos (10-15 mm excepto 5-10 mm en la parte posterior) que otros estudios de ultrahipofraccionamiento publicados. Con una media de seguimiento de 83 meses, la tasa acumulada de toxicidad GI tardía RTOG grado ≥ 2 fue del 30% y la tasa acumulada de toxicidad GU tardía RTOG grado ≥ 2 fue del 31,3%.⁷⁵

Dada la falta de ensayos clínicos que utilizan técnicas 3-D CRT no moduladas para la EBRT hipofraccionada de próstata, la evidencia sólida de toxicidad GI y GU más baja con IMRT comparada con las técnicas de 3-D CRT para la EBRT convencionalmente fraccionada de próstata, y el ensayo de Viani mostrando reducciones significativas en toxicidad GI y GU con IMRT en comparación con las técnicas 3-D CRT para un programa de tratamiento hipofraccionado, se debe evitar el uso de técnicas 3-D CRT no moduladas cuando se administra EBRT ultrahipofraccionada moderada de próstata. La mayoría de los ensayos prospectivos multiinstitucionales que utilizan IMRT para la planificación y administración de EBRT hipofraccionada de próstata han empleado al menos dos criterios de volumen de dosis para la vejiga y el recto, incluido un criterio en el

extremo de la dosis alta (cerca de la dosis total prescrita) y uno en el rango de dosis medio (cerca del punto medio de la dosis total) como se mencionó en KQ 6. Esto representa un abordaje prudente y es recomendado por el grupo de trabajo.

Conclusión e Investigación Futura

Esta guía de práctica clínica basada en la evidencia se desarrolló para hacer recomendaciones sobre el uso de la EBRT hipofraccionada en el tratamiento del cáncer de próstata localizado. Para reflejar los patrones de práctica actuales, se hizo una distinción entre el hipofraccionamiento moderado (240-340 cGy por fracción) y el ultrahipofraccionamiento (≥ 500 cGy por fracción). Se han completado varios ensayos aleatorizados controlados a gran escala que comparan la EBRT moderadamente hipofraccionada y la convencionalmente fraccionada. Estas demuestran que, en comparación con el fraccionamiento convencional, el hipofraccionamiento moderado confiere desenlaces similares en el control del cáncer de próstata, tasas similares de toxicidad tardía y solo un ligero exceso en la toxicidad gastrointestinal aguda. El hipofraccionamiento moderado tiene importantes ventajas en términos de conveniencia para el paciente y utilización de recursos. Sobre la base de esta evidencia de alta calidad, se ha llegado a un fuerte acuerdo dentro del grupo de trabajo de que se debe ofrecer la EBRT moderadamente hipofraccionada a los pacientes que eligen la EBRT para el tratamiento de su cáncer de próstata. Esta recomendación aplica a todos los grupos de riesgo. En pacientes que se consideran candidatos para la EBRT, la decisión de ofrecer hipofraccionamiento moderado no debe verse afectada por consideraciones de edad, comorbilidad, anatomía o función urinaria basal.

Si bien hay un seguimiento limitado más allá de los 5 años en los ensayos completados, la base probatoria existente representa, no obstante, muchos miles de pacientes-años de seguimiento y muchos cientos de eventos de recurrencia y toxicidad. El grupo de trabajo ha llegado a la conclusión de que los datos acumulados son, por tanto, lo suficientemente sólidos como para justificar el uso rutinario del hipofraccionamiento moderado en la práctica clínica. Si bien no es directamente comparable, vale la pena señalar que el seguimiento a largo plazo más allá de los 5 años en los ensayos aleatorizados controlados que compararon la EBRT hipofraccionada con la convencionalmente fraccionada en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama localizado no identificó ninguna diferencia de aparición tardía en la eficacia o toxicidad.^{103,104} Las actualizaciones futuras de esta guía tendrán en cuenta los resultados a más largo plazo de los ensayos completados de hipofraccionamiento moderado. Por último, cabe señalar que el fraccionamiento convencional, dado que está respaldado por resultados a más largo plazo y tiene una eficacia similar con respecto a los desenlaces del control del cáncer, sigue siendo una alternativa razonable, aunque algo menos conveniente y más costosa, al hipofraccionamiento moderado en pacientes que eligen la EBRT. .

El grupo de trabajo mostró más incertidumbre sobre el uso de EBRT ultrahipofraccionada. Hasta la fecha, la base de la evidencia del ultrahipofraccionamiento consiste en gran parte en ensayos prospectivos de un solo brazo realizados en enfermedad localizada de bajo riesgo y, en menor medida, de riesgo intermedio y con un seguimiento limitado. No hay datos de eficacia publicados de ensayos aleatorizados disponibles en este momento. Sin embargo, los datos del ensayo escandinavo HYPO-RT-PC pueden formar la base para revisar y actualizar las recomendaciones de ultrahipofraccionamiento en un futuro próximo. La recomendación para el

uso de EBRT ultrahipofraccionada en cáncer de próstata localizado de bajo riesgo ha sido calificada por el grupo de trabajo como "condicional", lo que refleja solo evidencia de calidad moderada y la incertidumbre restante en el equilibrio entre el beneficio y el riesgo asociado con esta estrategia de tratamiento. La recomendación para el uso de la EBRT ultrahipofraccionada en cáncer de próstata de riesgo intermedio también se clasifica como "condicional", pero como la base de la evidencia es más débil que en la enfermedad de bajo riesgo, se estimula fuertemente el apoyo de los ensayos clínicos en curso y los registros multiinstitucionales en esta población. Dada la escasez de evidencia de la más alta calidad, el grupo de trabajo ha recomendado condicionalmente contra el uso rutinario de radiación ultrahipofraccionada en cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Finalmente, en vista del potencial de daño, el grupo de trabajo ha recomendado condicionalmente el aumento de las dosis al volumen objetivo de planificación más allá de 3625 cGy cuando se utilizan esquemas de 5 fracciones en la práctica habitual fuera de ensayos clínicos o registros multiinstitucionales.

Cuando se realiza una EBRT moderadamente hipofraccionada o ultrahipofraccionada, las consideraciones alrededor de los aspectos técnicos de la planificación y administración del tratamiento son importantes para garantizar un tratamiento de alta calidad. Con cualquier abordaje hipofraccionado, el grupo de trabajo recomienda enérgicamente que se utilice IGRT y que se eviten las técnicas de 3-D CRT no moduladas. Si bien no se pueden hacer recomendaciones específicas con respecto a los volúmenes objetivo de radiación y los criterios de dosis-volumen, el grupo de trabajo defiende el principio general de que, para replicar con confianza los resultados de un estudio de referencia publicado, en la medida de lo posible, se debe usar el enfoque empleado en ese estudio publicado. En el contexto de que se hayan logrado parámetros

satisfactorios de planificación y aplicación de la EBRT, no se prefiere ninguna plataforma de administración de radiación específica sobre otras.

La base de evidencia en la actualidad destaca el imperativo dentro de la comunidad de radio oncología de apoyar ensayos clínicos aleatorizados a gran escala que evalúen el ultrahipofraccionamiento. Varios de estos ensayos están en curso o en diseño ([Tabla 6](#)). Las recomendaciones condicionales para el ultrahipofraccionamiento en cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio no deben malinterpretarse como si obviarán la necesidad de tales ensayos; de hecho, el grupo de trabajo considera la inscripción en ensayos clínicos aleatorizados prospectivos como estos como un abordaje de manejo radioterapéutico preferido en cáncer de próstata localizado. Las actualizaciones de esta guía incorporarán los resultados de toxicidad y eficacia de estos ensayos a medida que surjan.

Finalmente, las recomendaciones condicionales con respecto al ultrahipofraccionamiento subrayan la importancia de la toma de decisiones compartida entre clínicos y pacientes en este entorno. La decisión de utilizar EBRT ultrahipofraccionada en este momento debe seguir una discusión detallada de las incertidumbres existentes en el balance riesgo-beneficio asociado con este enfoque de tratamiento y debe ser informado en todas las etapas por los valores y preferencias del paciente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los revisores expertos: Brett Cox, MD, David Dearnaley, MA, MB, BCh, MD (Camb), Scott Eggener, MD, Himanshu Lukka, MD, Michael Zelefsky, MD y Anthony Zietman, MD. También agradecen a Sokny Lim, MPH, Margaret Amankwa-Sakyi, MPH y Shushan Rana, MD, por su asistencia en la revisión de la literatura.

Las guías de ASTRO presentan información científica, de salud y de seguridad y pueden reflejar opiniones científicas o médicas. Están disponibles para los miembros de ASTRO y el público únicamente con fines educativos e informativos. El uso comercial de cualquier contenido de esta guía sin el consentimiento previo por escrito de ASTRO está estrictamente prohibido. La adherencia a esta guía no garantizará un tratamiento exitoso en todas las situaciones. No se debe considerar que esta guía incluya todos los métodos de cuidado adecuados o excluya otros métodos razonablemente dirigidos a obtener los mismos resultados. El médico debe emitir el juicio final con respecto a cualquier terapia específica a la luz de todas las circunstancias presentadas por el paciente. ASTRO no asume ninguna responsabilidad por la información, conclusiones y hallazgos contenidos en sus guías. No se puede suponer que esta guía aplique al uso de estas intervenciones realizadas en el contexto de ensayos clínicos. Esta guía se preparó sobre la base de la información disponible en el momento en que el grupo de trabajo estaba realizando su investigación y sus discusiones sobre este tema. Puede haber nuevos desarrollos que no se ven reflejados en esta guía y que, con el tiempo, pueden ser una base para que ASTRO revise y actualice la guía.

1. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1415-1424.
2. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9149):267-272.
3. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer*. 2016;122(13):2004-2011.
4. Kupelian PA, Langen KM, Willoughby TR, Zeidan OA, Meeks SL. Image-guided radiotherapy for localized prostate cancer: treating a moving target. *Semin Radiat Oncol*. 2008;18(1):58-66.
5. Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven

- international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e17-24.
6. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate α/β revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol.* 2012;51(8):963-974.
 7. Proust-Lima C, Taylor JM, Secher S, et al. Confirmation of a low α/β ratio for prostate cancer treated by external beam radiation therapy alone using a post-treatment repeated-measures model for PSA dynamics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):195-201.
 8. Brenner DJ. Fractionation and late rectal toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60(4):1013-1015.
 9. Tucker SL, Thames HD, Michalski JM y col. Estimation of α/β for late rectal toxicity based on RTOG 94-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):600-605.
 10. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):240-243.
 11. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol.* 2014;32(12):1195-1201.
 12. Hodges JC, Lotan Y, Boike TP, Benton R, Barrera A, Timmerman RD. Cost-effectiveness analysis of stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy: an emerging initial radiation treatment option for organ-confined prostate cancer. *J Oncol Pract.* 2012; 8 (3 Suppl): e31s-37s.
 13. Zemplenyi AT, Kalo Z, Kovacs G, et al. Cost-effectiveness analysis of intensity-modulated radiation therapy with normal and hypofractionated schemes for the treatment of localised prostate cancer. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(1).
 14. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer, Version 2.2017. February 21, 2017.
 15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969-974.
 16. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E y col. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part II: Recommended Approaches and Details of Specific Care Options. *J Urol.* 2018.
 17. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E y col. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol.* 2017.
 18. Mottet N, Bellmunt J, Briers E y col. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. March 2017; <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#14>. Accessed February 6, 2018.
 19. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(7):719-725.
 20. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(4):401-406.

21. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E., eds. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, D.C.: The National Academies Press;2011.
22. Loblaw DA, Prestrud AA, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines: formal systematic review-based consensus methodology. *J Clin Oncol*. 2012;30(25):3136-3140.
23. 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;17(8):1047-1060.
24. 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;17(4):464-474.
25. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):274-283.
26. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1061-1069.
27. 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*. 2017:1884-1890.
28. 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;34(20):2325-2332.
29. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(31):3860-3868.
30. Shaikh T, Li T, Handorf EA, et al. Long-Term Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Prospective Trial of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(4):722-731.
31. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ, et al. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(6):558-567.
32. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, 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;88(5):1074-1084.
33. 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*. 2017:1891-1897.
34. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79(4):1013-1021.
35. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, 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. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1605-1616.
36. Watkins Bruner D, Pugh SL, Lee WR, et al. NRG Oncology/RTOG 0415, Phase 3 Noninferiority Study Comparing 2 Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer: Prostate-Specific Quality of Life Results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 96 (2S (Supl. 2016)): S2-S3.
 37. Lieng H, Pintilie M, Bayley A, et al. Long-term outcomes of a phase II trial of moderate hypofractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT) for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2017;122(1):93-98.
 38. 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.
 39. Boyer MJ, Papagikos MA, Kiteley R, Vujaskovic Z, Wu J, Lee WR. Toxicity and quality of life report of a phase II study of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for low and intermediate risk prostate cancer. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):14.
 40. Chen LN, Suy S, Uhm S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiat Oncol*. 2013;8:58.
 41. D'Agostino G, Franzese C, De Rose F, et al. High-quality Linac-based Stereotactic Body Radiation Therapy with Flattening Filter Free Beams and Volumetric Modulated Arc Therapy for Low-Intermediate Risk Prostate Cancer. A Mono-institutional Experience with 90 Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016; 28 (12): e173-e178.
 42. Dess RT, Jackson WC, Suy S, et al. Predictors of multidomain decline in health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for prostate cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1635-1642.
 43. Freeman D, Dickerson G, Perman M. Multi-institutional registry for prostate cancer radiosurgery: a prospective observational clinical trial. *Front Oncol*. 2014;4:369.
 44. Fuller DB, Naitoh J, Mardirossian G. Virtual HDR CyberKnife SBRT for Localized Prostatic Carcinoma: 5-Year Disease-Free Survival and Toxicity Observations. *Front Oncol*. 2014;4:321.
 45. Hannan R, Tumati V, Xie XJ, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer*. 2016;59:142-151.
 46. Johnson SB, Soulos PR, Shafman TD, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiation therapy versus moderate hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):294-298.
 47. Katz A, Formenti SC, Kang J. Predicting Biochemical Disease-Free Survival after Prostate Stereotactic Body Radiotherapy: Risk-Stratification and Patterns of Failure. *Front Oncol*. 2016;6:168.
 48. King CR, Collins S, Fuller D, et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multi-institutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(5):939-945.

49. 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;109(2):217-221.
50. Paydar I, Cyr RA, Yung TM, et al. Proctitis 1 Week after Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: Implications for Clinical Trial Design. *Front Oncol.* 2016;6:167.
51. Repka MC, Guleria S, Cyr RA, et al. Acute Urinary Morbidity Following Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer with Prophylactic Alpha-Adrenergic Antagonist and Urethral Dose Reduction. *Front Oncol.* 2016;6:122.
52. Rucinska M, Kieszowska-Grudny A, Nawrocki S. SHARP hypofractionated stereotactic radiotherapy is well tolerated in prostate cancer : Toxicity and quality of life assessment. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(7):449-457.
53. Musunuru HB, Quon H, Davidson M, et al. Dose-escalation of five-fraction SABR in prostate cancer: Toxicity comparison of two prospective trials. *Radiother Oncol.* 2016;118(1):112-117.
54. Loblaw A, Pickles T, Crook J, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy Versus Low Dose Rate Brachytherapy or External Beam Radiotherapy: Propensity Score Matched Analyses of Canadian Data. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29(3):161-170.
55. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Extreme Hypofractionation vs. Conventionally Fractionated Radiotherapy for Intermediate Risk Prostate Cancer: Early Toxicity Results from the Scandinavian Randomized Phase III Trial "HYPO-RT-PC". ASTRO 2016 Annual Meeting; 2016; Boston, MA.
56. Musunuru HB, Klotz L, Vesprini D, et al. Comparison of Contemporary Treatment Options for Early Prostate Cancer: A Single Institution Series. *Austin J Rad Onc & Ca.* 2016;2(1):id1018.
57. Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F, Witten M. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol.* 2010;10:1.
58. Glowacki G, Majewski W, Wojcieszek P, et al. Acute toxicity of robotic ultrahypofractionated radiotherapy CyberKnife™ in prostate cancer patients. *Neoplasma.* 2015;62(4):674-682.
59. Gomez CL, Xu X, Qi XS, et al. Dosimetric parameters predict short-term quality-of-life outcomes for patients receiving stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(4):257-262.
60. Quon HC, Musunuru HB, Cheung P, et al. Dose-Escalated Stereotactic Body Radiation Therapy for Prostate Cancer: Quality-of-Life Comparison of Two Prospective Trials. *Front Oncol.* 2016;6:185.
61. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC, Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(4):1043-1048.
62. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, et al. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma : a report on acute toxicity. *Strahlenther Onkol.* 2009;185(11):715-721.

63. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol*. 2013;8:206.
64. Sanguineti G, Arcidiacono F, Landoni V, et al. Macroscopic Hematuria After Conventional or Hypofractionated Radiation Therapy: Results From a Prospective Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(2):304-312.
65. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(1):11-18.
66. O'Doherty UM, McNair HA, Norman AR, et al. Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate. *Radiother Oncol*. 2006;79(3):335-340.
67. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued Benefit to Rectal Separation for Prostate Radiation Therapy: Final Results of a Phase III Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(5):976-985.
68. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel Spacer Prospective Multicenter Randomized Controlled Pivotal Trial: Dosimetric and Clinical Effects of Perirectal Spacer Application in Men Undergoing Prostate Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(5):971-977.
69. Teh BS, Mai WY, Uhl BM, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(3):705-712.
70. Elias E, Helou J, Zhang L, et al. Dosimetric and patient correlates of quality of life after prostate stereotactic ablative radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2014;112(1):83-88.
71. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):153-158.
72. Mantz C. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer Using a Non-Robotic Linear Accelerator and Real-Time Target Tracking: Report of Toxicity, Quality of Life, and Disease Control Outcomes with 5-Year Minimum Follow-Up. *Front Oncol*. 2014;4:279.
73. Menkarios C, Vigneault E, Brochet N, et al. Toxicity report of once weekly radiation therapy for low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a phase I/II trial. *Radiat Oncol*. 2011;6:112.
74. Tree AC, Ostler P, Hoskin P, et al. Prostate stereotactic body radiotherapy-first UK experience. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014;26(12):757-761.
75. Zimmermann M, Taussky D, Menkarios C, et al. Prospective Phase II Trial of Once-weekly Hypofractionated Radiation Therapy for Low-risk Adenocarcinoma of the Prostate: Late Toxicities and Outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2016;28(6):386-392.
76. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC, Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):877-882.
77. Gill S, Thomas J, Fox C, et al. Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Radiat Oncol*. 2011;6:145.

78. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):125-129.
79. Sandler HM, Liu PY, Dunn RL, et al. Reduction in patient-reported acute morbidity in prostate cancer patients treated with 81-Gy Intensity-modulated radiotherapy using reduced planning target volume margins and electromagnetic tracking: assessing the impact of margin reduction study. *Urology*. 2010;75(5):1004-1008.
80. Cao L, Yang YJ, Li ZW, et al. Moderate hypofractionated radiotherapy is more effective and safe for localized prostate cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(2):2647-2658.
81. Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, et al. Hypofractionated external-beam radiation therapy (HEBRT) versus conventional external-beam radiation (CEBRT) in patients with localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Core Evid*. 2013;8:1-13.
82. Brower JV, Forman JD, Kupelian PA, et al. Quality of life outcomes from a dose-per-fraction escalation trial of hypofractionation in prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2016;118(1):99-104.
83. Barney BM, Lee RJ, Handrahan D, Welsh KT, Cook JT, Sause WT. Image-guided radiotherapy (IGRT) for prostate cancer comparing kV imaging of fiducial markers with cone beam computed tomography (CBCT). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):301-305.
84. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;62(2):406-417.
85. van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4):1121-1135.
86. Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Witte MG, Peeters ST, Incrocci L, Lebesque JV. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 GY versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67(5):1418-1424.
87. Dearnaley D, Griffin C, Syndikus I, et al. Image Guided Radiotherapy (IGRT) for prostate cancer – results from the CHHiP IGRT phase II sub-study (CRUK/06/016). NCR Cancer Conference; 2014; Liverpool, England.
88. Lloyd-Davies RW, Collins CD, Swan AV. Carcinoma of prostate treated by radical external beam radiotherapy using hypofractionation. Twenty-two años' experience (1962-1984). *Urology*. 1990;36(2):107-111.
89. Lukka H, Hayter C, Julian JA, et al. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6132-6138.
90. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1271-1278.
91. Shinohara K, Roach M, 3rd. Technique for implantation of fiducial markers in the prostate. *Urology*. 2008;71(2):196-200.

92. Langen KM, Lu W, Willoughby TR, et al. Dosimetric effect of prostate motion during helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1134-1142.
93. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(3):942-953.
94. McNair HA, Mangar SA, Coffey J, et al. A comparison of CT- and ultrasound-based imaging to localize the prostate for external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):678-687.
95. Johnston H, Hilts M, Beckham W, Berthelet E. 3D ultrasound for prostate localization in radiation therapy: a comparison with implanted fiducial markers. *Med Phys.* 2008;35(6):2403-2413.
96. Gayou O, Miften M. Comparison of mega-voltage cone-beam computed tomography prostate localization with online ultrasound and fiducial markers methods. *Med Phys.* 2008;35(2):531-538.
97. Foster RD, Pistenmaa DA, Solberg TD. A comparison of radiographic techniques and electromagnetic transponders for localization of the prostate. *Radiat Oncol.* 2012;7:101.
98. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(4):1124-1129.
99. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(5):932-938.
100. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(3):685-691.
101. Elliott SP, Adejoro OO, Konety BR, Jarosek SL, Dusenbery KE, Virnig BA. Intensity modulated radiation therapy replaces 3-dimensional conformal radiotherapy as prostate cancer treatment. *J Urol.* 2012;187(4):1253-1258.
102. Lee SH, Kim HJ, Kim WC. Prostate-specific antigen kinetics following hypofractionated stereotactic body radiotherapy versus conventionally fractionated external beam radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12(4):388-395.
103. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.
104. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094.
105. Pham HT, Song G, Badiozamani K, et al. Five-year Outcome of Stereotactic Hypofractionated Accurate Radiotherapy of the Prostate (SHARP) for Patients with Low-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78 (3): S58.

106. Kupelian P, Katz AJ, Freeman D, et al. Long-term efficacy of stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(6_suppl):9-9.

Abreviaturas

3-D CRT:	Radioterapia tri -dimensional conformada
TDA:	Terapia de privación de andrógenos
ASCO:	Sociedad Americana de Oncología Clínica
ASTRO:	Sociedad Americana de Radio Oncología
AUA:	Asociación Americana de Urología.
BDFS:	Supervivencia libre de enfermedad bioquímica.
CBCT:	Tomografía computarizada de haz cónico
CHHiP:	Radioterapia Convencional o Hipofraccionada de Alta Intensidad Modulada para Cáncer de Próstata
CI:	Intervalo de confianza
CTCAE:	Criterio de Terminología Común para Eventos Adversos
CTV:	Volumen diana clínico
DVH:	Histograma dosis-volumen
EBRT:	Radioterapia de haz externo
ECCO:	Organización Europea contra el Cáncer
EPIC:	Compuesto de Índice Prostático Expandido
ESTRO:	Sociedad Europea de Radioterapia y Oncología
GI:	Gastrointestinal
GRADE:	Calificación de Recomendaciones, Valoración, Desarrollo y Evaluación
GTV:	Volumen tumoral bruto
GU:	Genitourinario
HYPRO:	Radioterapia Hipofraccionada versus Convencionalmente Fraccionada para Pacientes con Cáncer de Próstata
IGRT:	Radioterapia guiada por imágenes
IMRT:	Radioterapia de intensidad modulada
IPSS:	Escala Internacional de Síntomas Prostáticos
KQ:	Pregunta Clave
LDR:	Tasa de Dosis Baja
MCIC:	Cambio Clínicamente Mínimamente Importante
NCCN:	Red Nacional Integral de Cáncer.
PICO:	Población, Intervención (es), Comparador (es), Desenlace (s)
PRO:	Desenlace Reportado por el Paciente
PROFIT:	Ensayo de Irradiación Fraccionada de Próstata
PSA:	Antígeno Prostático Específico
PTV:	Volumen Objetivo de Planeación
QOL:	Calidad de Vida
RCT:	Ensayo Aleatorizado Controlado
RP:	Prostatectomía Radical
RT:	Radioterapia
RTOG:	Grupo de Terapia de Radio Oncología
SABR:	Radioterapia corporal ablativa estereotáxica

SBRT: Radioterapia corporal estereotáxica
RTUP: Resección transuretral de la próstata
US: Ultrasonido

Figuras

Figura 1A. Restricciones de Dosis Rectal de Ensayos de Hipofraccionamiento Moderado

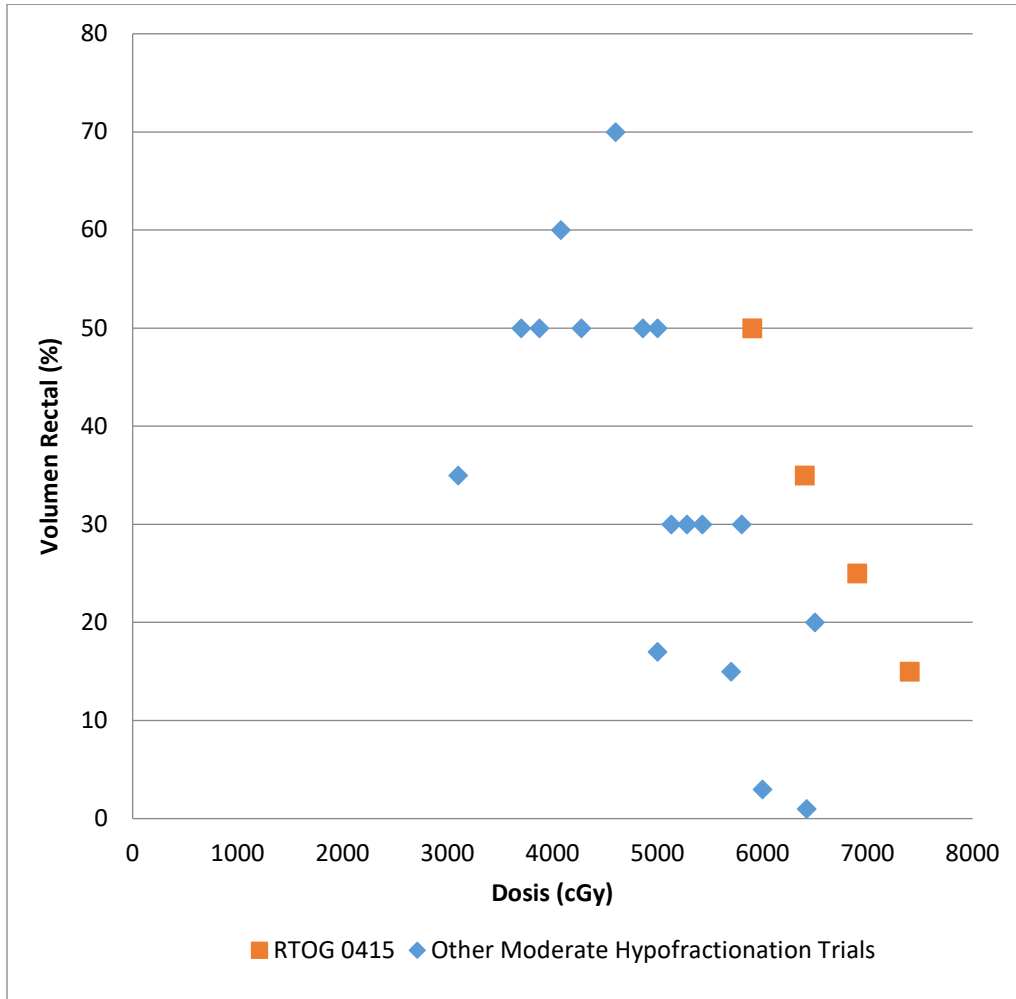


Figura 1B. Restricciones de Dosis Vesical de Ensayos de Hipofraccionamiento Moderado

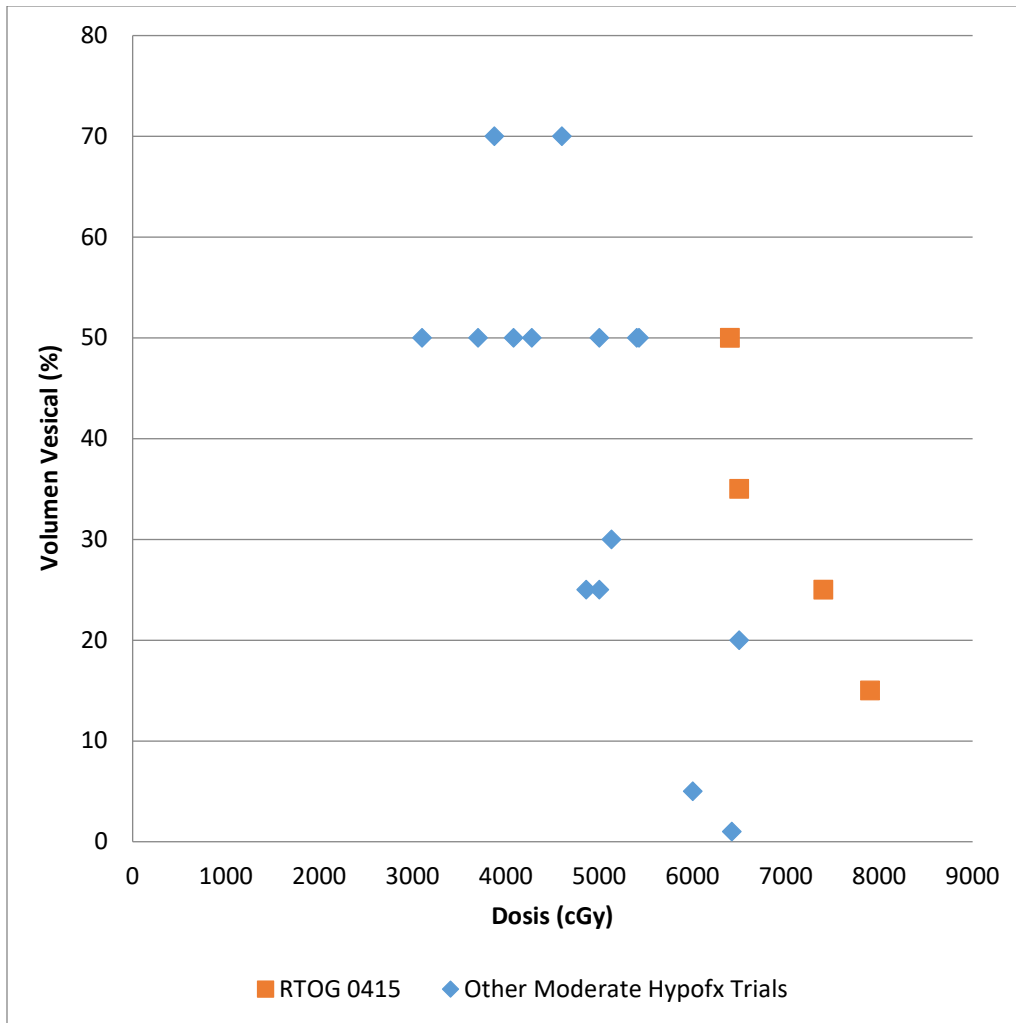
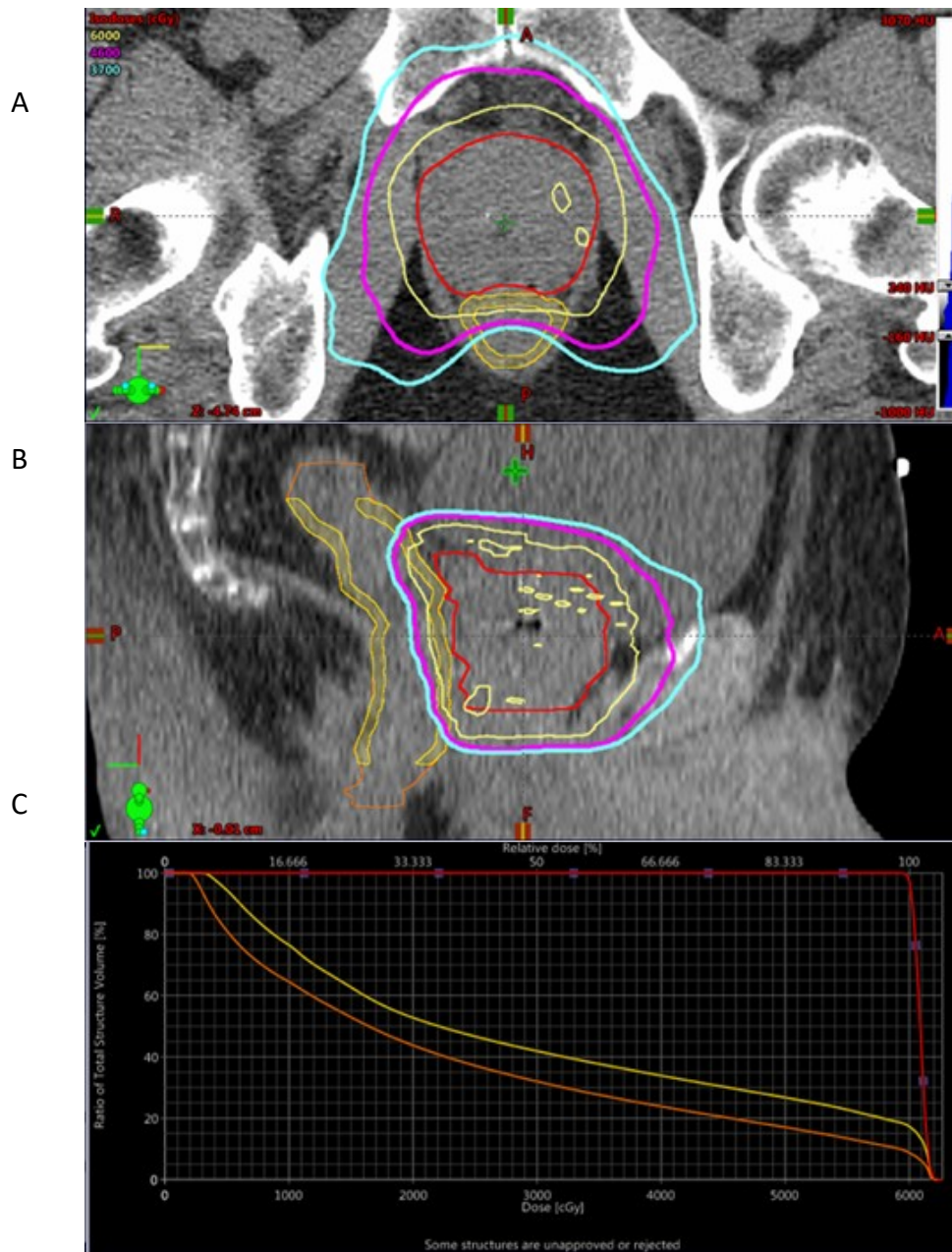


Figura 2. Ejemplos de dos métodos de contorno rectal

El ejemplo adjunto prescrito para 6000 cGy en 20 fracciones compara los dos métodos de contornear el recto en el plano axial (A), plano sagital (B) y DVH representativo (C). La preservación rectal parece ser mucho mayor usando el método CHHiP / RTOG 0415 (naranja) en comparación con el método PROFIT (amarillo). Si se utilizara el método de contorneado CHHiP / RTOG 0415 con las restricciones de PROFIT, se podría permitir que el recto reciba una dosis mayor que la permitida en el ensayo PROFIT.

Figura 3A. Restricciones de Dosis Rectal de Ensayos de Ultrahipofraccionamiento

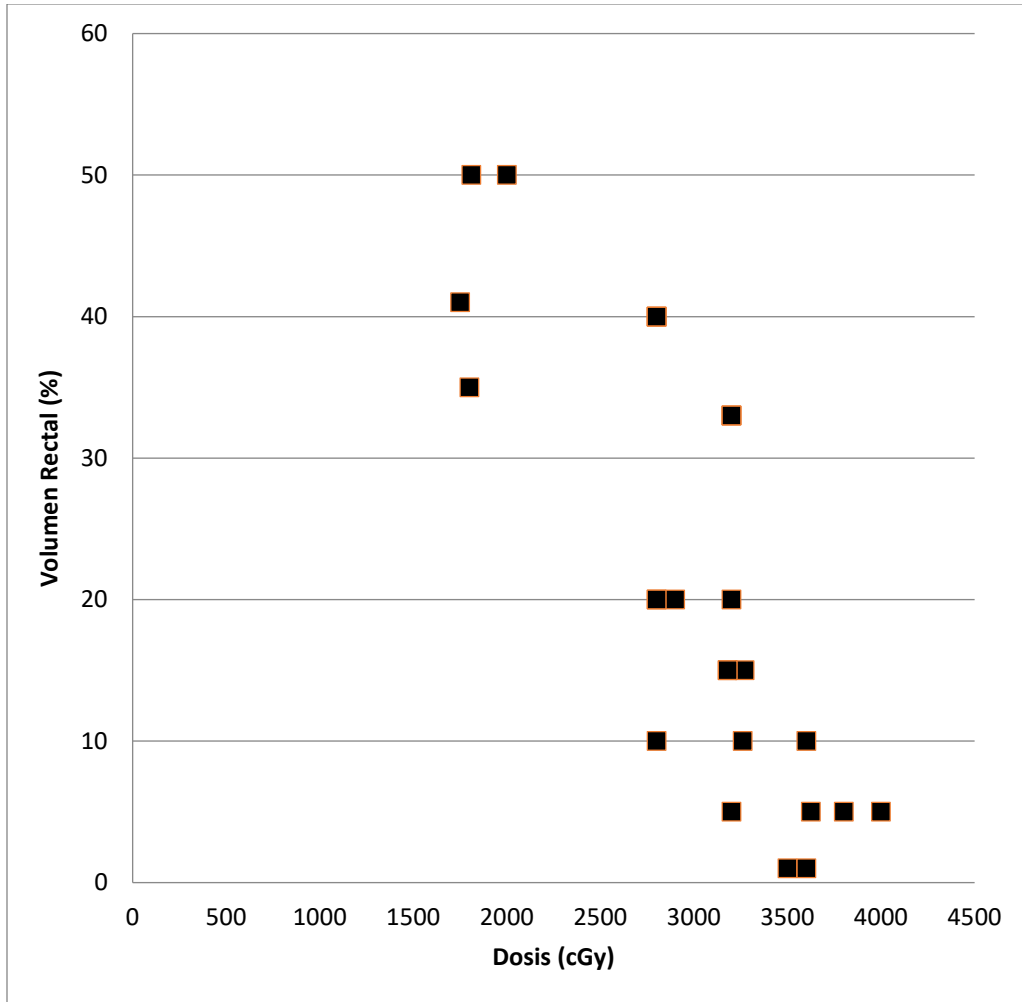
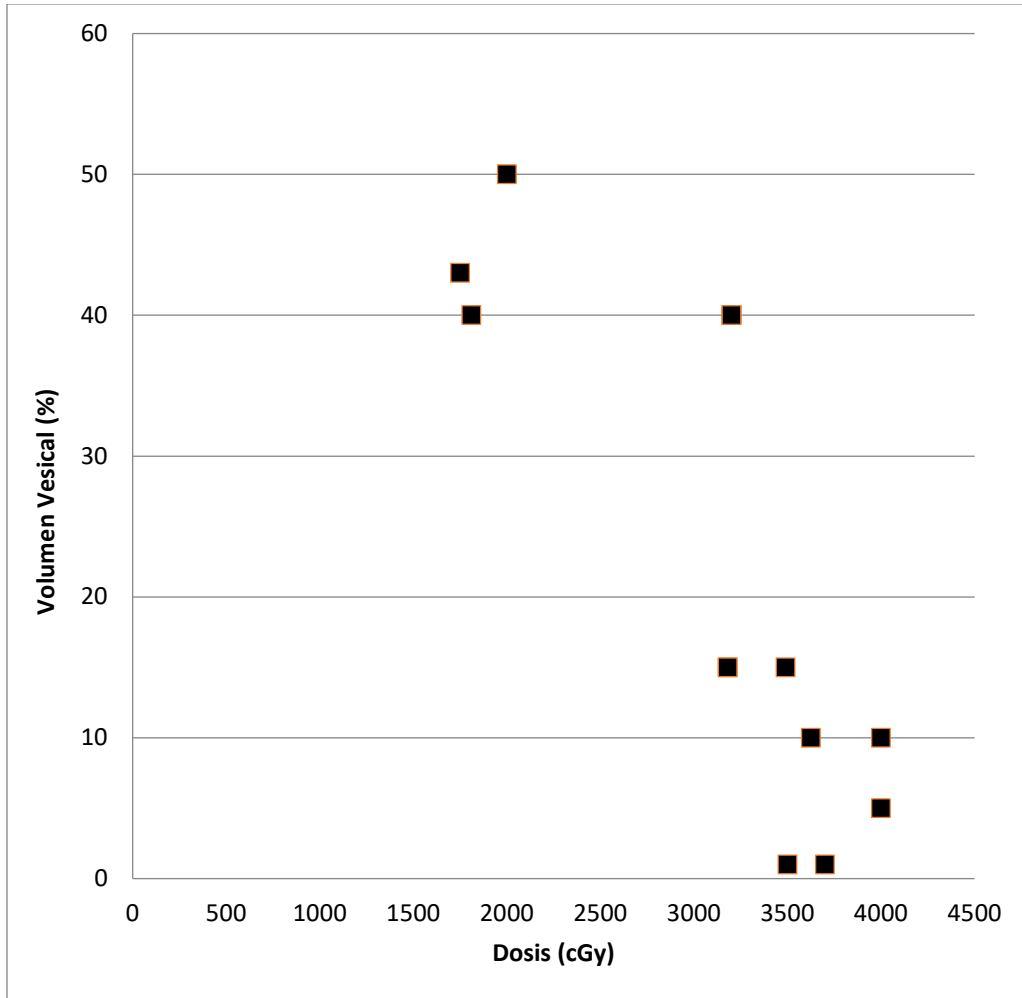


Figura 3B. Restricciones de Dosis Vesical de Ensayos de Ultrahipofraccionamiento



Tablas

Tabla 2. Ensayos aleatorizados seleccionados que comparan el hipofraccionamiento moderado con la radiación convencionalmente fraccionada (KQ1 y 2)

Ensayo	N	Media de Seguimiento - Up	Diseño	Estudio Brazos / EQD2 *	Técnica	Grupos de Riesgo De Cáncer	Objetivo de Tratamiento	Uso y Duración de TDA (mediana)	Edad (mediana)	Comorbilidad	Control del cáncer (Razón de riesgo - 1º desenlace)	Agudo G2 + GI Toxicidad	Agudo G2 + GI Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	Desenlaces reportados por el paciente
CHHiP ²³	3216	5,2 años	Ensayo multicéntrico de no inferioridad	7400 en 200 cGy / 7400 cGy	IMRT IGRT opcional (53% de uso)	15% LR 73% IR 12 HR	Próstata proximal SV	97% 3-6 meses (mediana 5,5 meses)	68 años	Diabetes: 11% Hipertensión: 40% Enfermedad inflamatoria intestinal: 4% Cirugía pélvica previa: 8% Hemorroides sintomáticas en los últimos 12 meses: 7% RTUP anterior: 8%	6000 versus 7400 cGy: 0,83 (90% IC: 0,64-1,14)	25% 38% 38%	46% 49% 46%	14% 12% 11%	9% 12% 7%	Molestia intestinal: 14%, 15%, 15% Molestias en la vejiga: 17%, 17%, 16% Molestia sexual: 52%, 52%, 53% (5-años)

Ensayo	N	Media de Seguimiento - Up	Diseño	Estudio Brazos / EQD2 *	Técnica	Grupos de Riesgo De Cáncer	Objetivo de Tratamiento	Uso y Duración de TDA (mediana)	Edad (mediana)	Comorbilidad	Control del cáncer (Razón de riesgo - 1º desenlace)	Agudo G2 + GI Toxicidad	Agudo G2 + GI Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	Desenlaces reportados por el paciente
HYPRO ²⁴⁻²⁶	820	5-años	Multicentro superioridad 1ºdesenlace: supervivencia libre de recurrencia	7800 en 200 cGy / 7800 cGy 6460 en 340 cGy (3 / semana) / 8700 cGy	IMRT IGRT	26% IR 74 HR	Próstata +/- SV	67% Duración variable (mediana 32,4 meses)	71 años 70 años	RTUP: 11% (conv), 9% (hypofx) Cirugía abdominal: 27%, 23% Comorbilidad gastrointestinal: 10%, 9%	0.86 (95% IC: 0,63-1,16)	31% 42% (OR 1,6; 95% IC: 1,19-2,14)	58% 61% (OR 1,12, 95% IC: 0,84-1,49)	18% 22% (3 años; OR 1,19; 95% IC: 0,88-1,59)	39% 41% (3 años; OR 1,16; 95% IC: 0,98-1,38)	No reportado
PROFIT ²⁷	608	6-años	Ensayo multicéntrico de no inferioridad 1ºdesenlace: falla bioquímica o clínica Margen de no inferioridad: hazard ratio 1,32	7800 en 200 cGy / 7800 cGy 6000 en 300 cGy / 7700 cGy	IMRT o 3-D CRT Requiere IGRT	Todo IR	Próstata +/- proximal SV	Ninguno	71 años 72 años	Historia de MI: 12% (conv), 9% (hypofx) Diabetes: 18%, 16%	0.99 (90% IC: 0,83-1,19)	10% 16% (p=0.003)	27% 27% (p=0,006)	11% 7% (p=0,006)	19% 20%	No reportado
RTOG 0415 ²⁸	1115	5.8 años	Ensayo multicéntrico	7380 en 180 cGy /	IMRT o 3-D CRT	Todo LR	Próstata	Ninguno	67 años	No reportado	0,85	10%	27%	14%	23%	No reportado

Ensayo	N	Media de Seguimiento - Up	Diseño	Estudio Brazos / EQD2 *	Técnica	Grupos de Riesgo De Cáncer	Objetivo de Tratamiento	Uso y Duración de TDA (mediana)	Edad (mediana)	Comorbilidad	Control del cáncer (Razón de riesgo - 1º desenlace)	Agudo G2 + GI Toxicidad	Agudo G2 + GI Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	Desenlaces reportados por el paciente
			de no inferioridad 1º desenlace final: supervivencia libre de enfermedad Margen de no inferioridad: hazard ratio 1,52	70 7000 en 250 cGy / 8000 cGy	Requiere IGRT						(95% IC: 0,64-1,14)	11%	27%	22% (p=0,002)	30% (p=0,06)	
Fox Chase 29,30	303	5,7 años	Ensayo de superioridad de una sola institución 1º desenlace: supervivencia libre de enfermedad bioquímica.	7600 en 200 cGy / 7600 cGy 7020 en 270 cGy / 8400 cGy	IMRT u/s IGRT	66% IR 33 HR	IR: Próstata proximal SV HR: Próstata + SV LN	46% (mediana no informada)	No reportado	No reportado	1,38 (95% IC: 0,79-2,40)	No reportado	No reportado	16% 11% (8 años; p = 0,96)	25% 40% (8 años; p = 0,24)	IPSS similar temprano después de EBRT

Ensayo	N	Media de Seguimiento - Up	Diseño	Estudio Brazos / EQD2 *	Técnica	Grupos de Riesgo De Cáncer	Objetivo de Tratamiento	Uso y Duración de TDA (mediana)	Edad (mediana)	Comorbilidad	Control del cáncer (Razón de riesgo - 1º desenlace)	Agudo G2 + GI Toxicidad	Agudo G2 + GI Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	G2 + GI tardío Toxicidad	Desenlaces reportados por el paciente
MD Anderson ^{31,32}	206	5 años 8,4 años ^	Ensayo de superioridad de una sola institución 1ºdesenlace: supervivencia sin fallos	7560 en 180 cGy / 7100 cGy 7200 en 240 cGy / 8000 cGy	IMRT u/s o kV IGRT	28% LR 71% IR 1% HR	Próstata proximal SV	24% ≤4 meses. (mediana no reportada)	67 años	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	5% 10% (5 años; p = 0,10)	16% 16% (5 años; p = 0,98)	Función intestinal, urinaria y sexual similar entre brazos (p> 0,01)
Italiano ³³	168	9 años	Ensayo de superioridad de una sola institución 1ºdesenlace: toxicidad tardía	8000 en 200 cGy/ 8000 cGy 6200 en 310 cGy / 8100 cGy	3-D CRT	Todos HR	Próstata + SV	Todos 9 meses. (mediana no reportada)	75 años	No reportado	0.62 (95% CI: 0.34-1.14)	21% 35% (p=0.07)	40% 45% (p=0.45)	15% 13% (p=0.57)	21% 14% (p=0.68)	No reportado

* a/b=1.5

^ solo resumen

1º = primario; TDA = terapia de privación de andrógenos; btw = entre; CI = intervalo de confianza; conv = fraccionamiento convencional; EQD2 = dosis equivalente a 200 cGy; EBRT = terapia de radiación de haz externo; G2+ = grado 2 o mayor; cGy = centigray; HR = alto riesgo; hypofx = hipofraccionado; IPSS = Escala Internacional de Síntomas de Próstata; IR = riesgo intermedio; LN = ganglios linfáticos; LR = bajo riesgo; MI = infarto del miocardio; mo. = meses; OR = odds ratio; SV = vesículas seminales

Tabla 3. Estudios de desenlaces para pacientes con cáncer de próstata de estadio temprano tratados con SBRT con seguimiento medio mínimo de 48 meses (KQ3)

Trial	N	Mediana de Seguimiento	Dosis	EQD2	Gleason 6	5-year bDFS	Agudo G3+		Late G3+		
							GU	GI	GU	GI	ED
Pham, 2010 ¹⁰⁵ (solo resumen)	40	5 años	3400 cGy en 5 fx durante 1 semana	8200 cGy	100%	93%	2%	0%	3%	0%	50%
Kupelian, 2013 ¹⁰⁶ (solo resumen)	135	5 años	3500–4000 cGy en 4–5 fx durante 1–2 semanas	8650–11,060 cGy	80%	97%	NR	NR	NR	NR	NR
Mantz, 2014 ⁷²	102	>5 años	4000 cGy in 5 fx en 2 semanas	11,060 cGy	69%	100%	2%	0%	NR	0%	NR
Hannan, 2016 ⁴⁵	91	4.5 años	4500-5000 cGy en 5 fx durante 1 semana	13,800-16,800 cGy	47%	99%	0%	2%	5%	7%	26%
Musunuru, 2016 ⁵³	84	6.2 años	3500 cGy en 5 fx durante 4 semanas	8650 cGy	100%	97%	1%	0%	0%	1%	43%
Zimmerman, 2016 ⁷⁵	80	6.9 años	4500 cGy en 9 fx durante 9 semanas	8470 cGy	100%	96%	NR	NR	4%	13%	NR
Total [†]	532				80%	98%	1.2%	0.6%	3%	2.6%	37%

[†] Promedio ponderado

bDFS: supervivencia libre de enfermedad bioquímica; ED: disfunción eréctil; EQD2: Dosis equivalente en fracciones de 2-Gy; Fx: Fracción; GI: Gastrointestinal; GU: Genitourinario; int.: Intermedio; NR = no reportado

Tabla 4. Toxicidad y Calidad de Vida de la presentación en 2016 de HYPO-RT-PC RCT (KQ3)⁵⁵

Desenlace	UHF	CF	Valor P
Agudo grade 2+ toxicidad urinaria	27.6%	22.8%	0.11
Agudo grado 2+ toxicidad GI	9.4%	5.3%	0.23
2-años grado 2+ toxicidad urinaria	5.4%	4.6%	0.59
2-años grado 2+ toxicidad GI	2.2%	3.7%	0.20
2-años impotencia (16% al inicio)	34%	34%	
QOL (PRO) a los 2 años	Ninguna diferencia		
Intestinal agudo QOL	Peor a < 3 meses (pero igual a los 3 meses)		No reportado
1-año urinario QOL	Peor para UHF		No reportado
Sexual QOL	Igual		

CF = convencionalmente fraccionado; PRO = desenlace reportado por el paciente; QOL = calidad de vida; UHF = ultrahipofraccionado

Tabla 5. Fraccionamiento y Restricciones de Dosis para Ensayos de Hipofraccionamiento Moderado (KQ5)

Trial	Dosis Total	Tamaño de Fracción	Restricciones Vesicales		Restricciones Rectales	
			Dosis	<Vol.%	Dosis	<Vol.%
Italiano ⁶⁵	6200 cGy	310 cGy	5425 cGy	50%	5425 cGy	30%
			3875 cGy	70%	3875 cGy	50%
PROFIT ^{27*}	6000 cGy	300 cGy	3700 cGy	50%	3700 cGy	50%
			4600 cGy	70%	4600 cGy	70%
CHHiP ²³	6000 cGy	300 cGy	6000 cGy	5%	6000 cGy	3%
			4860 cGy	25%	5700 cGy	15%
			4080 cGy	50%	5280 cGy	30%
					4860 cGy	50%
					4080 cGy	60%
MD Anderson ³¹	7200 cGy	240 cGy	6500 cGy	20%	6500 cGy	20%
RTOG 0415 ²⁸	7000 cGy	250 cGy	7900 cGy	15%	7400 cGy	15%
			7400 cGy	25%	6900 cGy	25%
			6900 cGy	35%	6400 cGy	35%
			6400 cGy	50%	5900 cGy	50%

Norkus, 2009 ⁶²	5700 cGy	17 fx de 300 cGy + 3 fx de 450 cGy	5130 cGy	30%	5130 cGy	30%
			4275 cGy	50%	4275 cGy	50%
Norkus, 2013 ⁶³	6300 cGy	315 cGy	6420 cGy	1%	6420 cGy	1%
			5000 cGy	50%	5800 cGy	30%
					5000 cGy	50%
Fox Chase ²⁹	7020 cGy	270 cGy	5000 cGy	25%	5000 cGy	17%
			3100 cGy	50%	3100 cGy	35%
Sanguineti ⁶⁴	6200 cGy	310 cGy	5400 cGy	50%	No reportado	

Fx = fracción

*En el ensayo PROFIT, los criterios dosis-volumen se basaron en contornos de la pared rectal y vesical. En todos los demás ensayos, los criterios de dosis-volumen se basaron en contornos de órganos sólidos.

Tabla 6. Ensayos aleatorizados a gran escala que evalúan la EBRT ultrahipofraccionada en cáncer de próstata localizado

Ensayo	Registro planeado	Población	Desenlace primario	Esquema Ultra hipofraccionado	Esquema Comparador	Estado Actual
HEAT NCT01794403	456	LR and IR	Falla bioquímica o clínica	3625 cGy en 5 fracciones	7020 cGy en 26 fracciones	Registrando
HYPO-RT-PC ISRCTN4590532 1	1200	IR	Falla bioquímica o clínica	4270 cGy en 7 fracciones	7800 cGy en 39 fracciones	Registro completo
NRG-GU005	606	IR	HRQOL Evaluación de Toxicidad	3625 cGy en 5 fracciones	7000 cGy en 28 fracciones	Registrando
PACE B NCT01584258	858	LR and IR (Gleason score \leq 3+4)	Falla bioquímica o clínica	3625 cGy en 5 fracciones	7800 cGy en 39 fracciones o 6200 cGy en 20 fracciones	Registro completo

LR = Riesgo bajo; IR = Riesgo intermedio

Apéndices

Apéndice 1: Pensamientos del Representante de los Pacientes – Patrick Greany

Muchos pacientes están cada vez más conscientes de la multitud de opciones y tecnologías disponibles para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de próstata, gracias a la facilidad de encontrar información en internet. Sin embargo, la cantidad de información disponible es abrumadora y existe la necesidad de una guía objetiva y experta para determinar cuál paradigma encaja mejor para cada paciente, dependiendo de sus circunstancias individuales. En muchos casos, la cobertura del Seguro dicta lo que el paciente puede considerar, sin importar la preferencia de este.

Muy a menudo, cuando los hombres consultan a un médico que ofrece cirugía, se sienten animados a realizar la intervención quirúrgica sin ser aconsejados acerca del potencial de problemas significativos de calidad de vida que puedan suceder tales como impotencia e incontinencia urinaria e intestinal. Al paciente a menudo se le dice que la prostatectomía es el “Estándar de Oro” y no se dan cuenta de que hay un potencial significativo de que podría haber recidiva al cabo de algunos años.

Por el contrario, los pacientes que consultan con un radiólogo podrían no ser informados de la posibilidad de toxicidad rectal. Los médicos que ofrecen solamente IMRT de fotones podrían no contarles a los pacientes acerca de la terapia de fotones o la braquiterapia, o la posibilidad de combinar estas modalidades.

Afortunadamente, hay una serie de grupos de apoyo y organizaciones centrados en el paciente que sirven como defensoras de los pacientes, y que ofrecen sus servicios de manera gratuita. Tratan de manera objetiva de ayudarles a los hombres a estar conscientes de las opciones más avanzadas y sus correspondientes tasas de éxitos y fracasos basados en evidencia.

Entre estas organizaciones están

- ACS (“Sociedad Americana de Cáncer”) – www.cancer.org
- PCRI (Instituto de Investigación sobre el Cáncer de Próstata) – www.pcri.org

- US Too (Red Internacional de Apoyo y Educación sobre el Cáncer de Próstata) – www.ustoo.org
- MALE CARE (Hombres Luchando Contra el Cáncer, Juntos) – www.malecare.org
- PCI (Cáncer de Próstata Internacional) – www.ProstateCancerInfoLink.ning.com
- PAACT (Defensores de Próstata para el Tratamiento del Cáncer) – <http://paact.help/>
- PHEN (Red Educativa de Salud de la Próstata – enfocada en hombres afroamericanos) – www.prostatehealthed.org/
- PROTON BOB (defensoría de la terapia de protones) – www.protonbob.org

Además de estos grupos, la Fundación para el Cáncer de Próstata (PCF, www.pcf.org) está involucrada en promover la financiación para la investigación sobre el cáncer de próstata, al igual que ZERO – El Final del Cáncer de Próstata (www.zerocancer.org). Estas organizaciones brindan gran cantidad de información a los pacientes y a sus esposas y les ayudan a concientizarse de las mejores tecnologías disponibles para el diagnóstico, el estadiaje, y el tratamiento del cáncer de próstata, o la posibilidad de considerar la vigilancia activa.

También hay disponibles varios libros que ofrecen una guía relativamente completa y objetiva para los hombres recién diagnosticados, tal como el de “Avances en Cáncer de Próstata, 2014”, por el Dr. Jay Cohen, que habla con claridad acerca de las opciones más actualizadas.

Para los pacientes que escogen radiación, el uso de la terapia de radiación hipofraccionada es muy atractiva ya que puede ofrecer eficacia similar a los protocolos de tratamiento convencionales, pero con un gasto personal reducido (ej., de vivienda lejos de casa si las instalaciones quedan lejos) y molestias (especialmente si se está empleado). Podría reducir el costo del tratamiento de manera significativa, beneficiando así a todos los involucrados, y permitir que más pacientes sean tratados en un centro específico. Sin embargo, hay que ser muy cuidadosos para evitar los incrementos de dosis a expensas de la seguridad.

Desde la perspectiva del paciente, debería buscarse un protocolo de hipofraccionamiento que logre un alto grado de eficacia matando las células cancerígenas sin ocasionar efectos secundarios desafortunados. Si esto se puede lograr con un protocolo de ultrahipofraccionamiento, sería ideal. Sin embargo, dado que el

principal efecto adverso de la terapia de radiación de haz externo para el cáncer de próstata es la toxicidad rectal, dando a menudo como resultado sangrado significativo y algunas veces llevando incluso a la anemia o a urgencias extremas, se debe hacer todo lo posible para evitar este desenlace. Dado el riesgo significativo de toxicidad rectal de apenas unas pocas fracciones de dosis altas, el ultrahipofraccionamiento debe abordarse con gran cautela. Debe fomentarse el uso de nuevas tecnologías que ayuden a reducir la toxicidad rectal y deben evaluarse con más profundidad en futuros estudios de investigación.

Apéndice 2: Conflictos de Interés de los Pares Revisores (Completo)

Nombre	Compañía/Organización	Tipo
Brett Cox	Ninguna	
David Dearnaley	Amgen	Honorarios, gastos de viaje, Consejo asesor
	Astellas	
	Janssen	
	Sandoz	
	Millenium/Takeda	Honorarios, consultor, gastos de viaje
	Takeda	Honorarios, gastos de viaje, oficina de oradores
	Instituto de Investigación de Cáncer	Patente y regalías por abiraterona
	Institute of Cancer Research MSc Course	Honorarios, gastos de viaje
Scott Eggener	Salud Genómica	Consejo asesor
	Janssen	Consultor, oficina de oradores, Consejo asesor
	MDx Health	Consultor, oficina de oradores
	OPKO	oficina de oradores
	Profound Medical	Consultor, gastos de viaje, Consejo asesor
	Tolmar	Consultor, gastos de viaje
	IVUMed	Miembro de junta
Himanshu Lukka	Abbvie	Honorarios
	Amgen	
	Astellas	
	AstraZeneca	
	Bayer	
	Ferring	
	Janssen	
	Tersera	
	Sanofi	Fondos para investigación, honorarios
Deborah Kuban	Ninguna	
Alan Pollack	Radiation Therapy Oncology Group	Investigación, gastos de viaje
	City of Hope	Honorarios, gastos de viaje
	Varian Medical System Inc.	Fondos para investigación
Michael Zelefsky	Alpha Tau Radiopharmaceuticals	Consultor
	Elsevier	Editor (contratista independiente)

Anthony Zietman	Instituto Nacional de Cáncer	Consultor
-----------------	------------------------------	-----------