

Radioterapia **Hipofraccionada** en cáncer de próstata. **Adyuvancia y Salvamento.**

Alvaro Martinez MD, FACR, FASTRO, FACRO, FABS.

Michigan Health Care Professionals, **Genesis Care.**

Co autor: Rubén Del Castillo MD, Brachytherapy Fellow.



Criterios para tratamiento

- **Factores** de riesgo para **adyuvancia**:
 - IVS, Gleason alto (8-10), Score genético alto, EEC, N+
- Guías **ASTRO/AUA**
 - Recomiendan adyuvancia en enf. **T3**
 - Márgenes **positivos**.
 - Enfermedad **extensa**.
- Menos del **10%** de estos pacientes **reciben adyuvancia**.

Tratamiento **adyuvante**

- Pacientes de **alto riesgo** en **ausencia** de enfermedad detectable.
- Entre **3** a **6** meses luego de la cirugía. Si el antígeno no se detecta, esperar a que mejore la **CONTINENCIA** urinaria
- Intención de **prevenir** recurrencia temprana en pacientes de alto riesgo y el **posible** desarrollo de **metastasis**.
- **Márgenes positivos**, pT3a, pT3b.

Tratamiento de **Rescate**

- Tratamiento en **presencia** de enfermedad.
 - PSA **elevado** o nódulo **palpable**.
 - Tratar la enfermedad **residual** o **recurrente**.
 - Indicación habitual
 - **Recurrencia** local **palpable**
 - PSA elevado **0.2ng/ml** persistente.
- Estadificar** al paciente antes de tratarlo. **PSMA**

ECA adyuvancia

	Criterio de inclusión	PSA <0.2	Seguimiento años	Ratio de Falla Bioquímica	HR bFRS	Beneficio OS
SWOG 8794	pT3 o margen +	66%	12.6 años	65% vs 36% a los 10 años	0.43	Si
EORTC 2911	pT3 o margen +	70%	10.6 años	74% vs 53% a los 5 años	0.48	NO
ARO 96-02	pT3	100%	9.3 años	72% vs 54% a los 5 años	0.53	NO

50% mayor beneficio en grupo de adyuvancia en falla bioquímica.
2 de 3 Estudio no mostraron impacto en sobrevida global.

¿Rescate **temprano** es mejor que **adyuvancia**?

- **ARTISTIC** metaanálisis.

- Incluyo 3 estudios RAVES, RADICALS-RT, GETUC-AFU17.
- Concluye que **reduce** la **toxicidad** y reduce los tratamientos **innecesarios** sin afectar la sobrevida libre de eventos.
- Data de UCLA cada incremento de **0.1**ng/ml de aumento de PSA, disminuye en aprox **3%** el éxito de la curación.
- Se incluyo el primer estudio de dosis de hipo fraccionamiento sobre lecho prostático.

Análisis de rescate temprano

Estudio	PSA Post-OP (ng/ml)	Margen para RT de rescate	Dosis	bPFS 5 años (Adyuvancia vs. Rescate).
RAVES	<0.1	0.2 ng/ml	64Gy/32fx	86% vs 87%
RADICALS-RT	<0.2	0.1ng/ml o 3 incrementos sucesivos.	66Gy/33Fx 52.5/20 Fx	85% vs 88%
GETUC-AFU 17	<0.1	0.2 ng/ml	66Gy/33Fx	92% vs. 90%

Rol del hipofraccionamiento

Original Article

Early Hypofractionated Salvage Radiotherapy for Postprostatectomy Biochemical Recurrence

Tim J. Kruser, MD¹; David F. Jarrard, MD²; Andrew K. Graf, MD²; Sean P. Hedican, MD²; David R. Paolone, MD²; John D. Wegenke, MD²; Glenn Liu, MD³; Heather M. Geye, MS¹; and Mark A. Ritter, MD, PhD¹

108 Pacientes tratados.

65Gy en 26 fracciones de 2.5 Gy.

Seguimiento 32.4 meses

PSA pre salvamento (0.05-9.5).

Toxicidad

- **Genitourinaria Aguda G2 evaluada en 8 pacientes.**
 - Relacionada a disuria y aumento de frecuencia.
- **G2 tardía 16% al primer año y al ultimo seguimiento solo el 3%.**
- **No se vio toxicidad G3-G4.**
- **Toxicidad Gastrointestinal 14% G2 aguda**
 - Relacionada a dolor rectal, diarrea, aumento de hemorroides.
- **Toxicidad GI tardía G2 en 4% de los pacientes.**
 - 2 pacientes desarrollaron proctitis.
 - No se vio toxicidad G3 o G4.

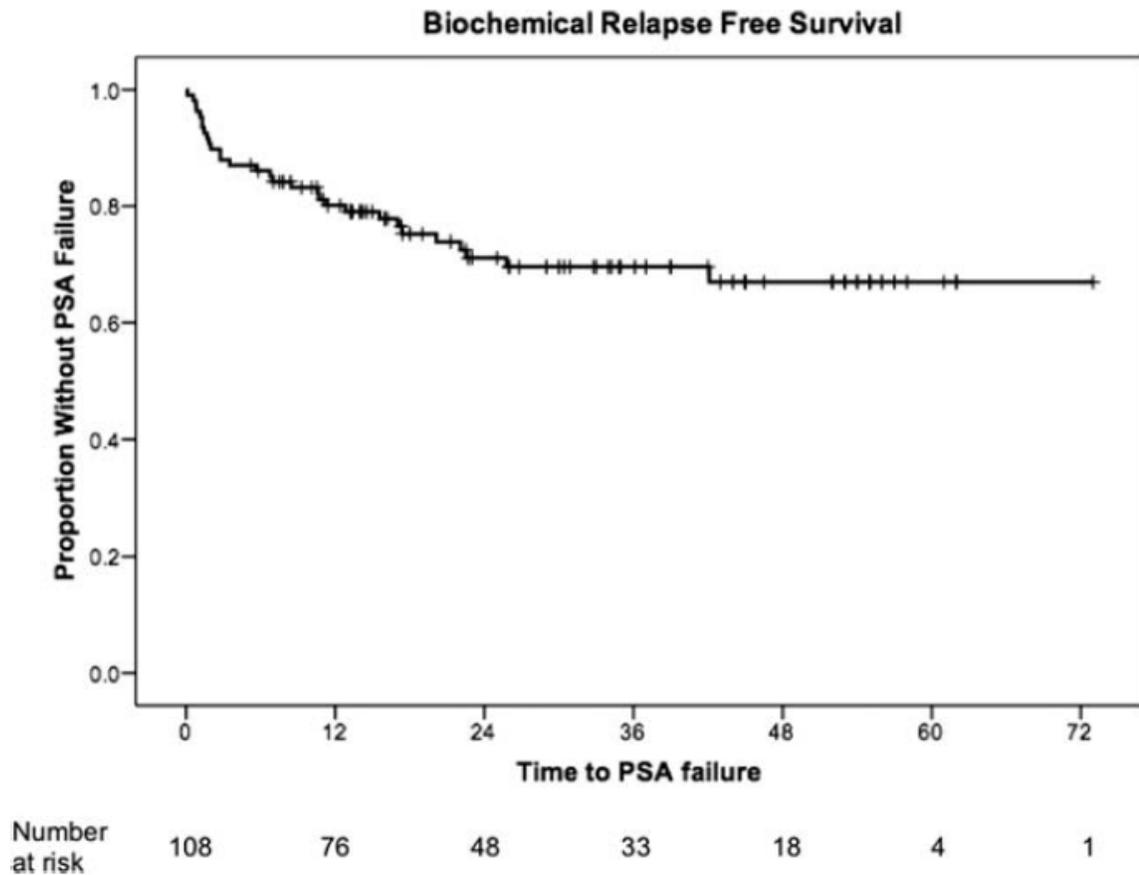


Figure 1. Actuarial biochemical control of 108 patients undergoing hypofractionated salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy is shown. Median follow-up was 32.4 months. The actuarial freedom from biochemical failure at 4 years was 67% ($\pm 5.3\%$). PSA indicates prostate-specific antigen.

- Se demostró que 2.5Gy en 26 fracciones es bien tolerado.
- **Adecuado** control bioquímico a los 4 años (67 +/- 5.3%).
- Gleason Score alto y márgenes positivos asociados a progresión bioquímica luego de RT de rescate.

Hypofractionated IMRT of the Prostate Bed After Radical Prostatectomy: Acute Toxicity in the PRIAMOS-1 Trial

Sonja Katayama, MD,^{*} Thorbjorn Striecker,^{*} Kerstin Kessel,^{*} Florian Sterzing, MD,^{*,†} Gregor Habl, MD,^{*} Lutz Edler, MD,[†] Juergen Debus, MD, PhD,^{*,†} and Klaus Herfarth, MD^{*}

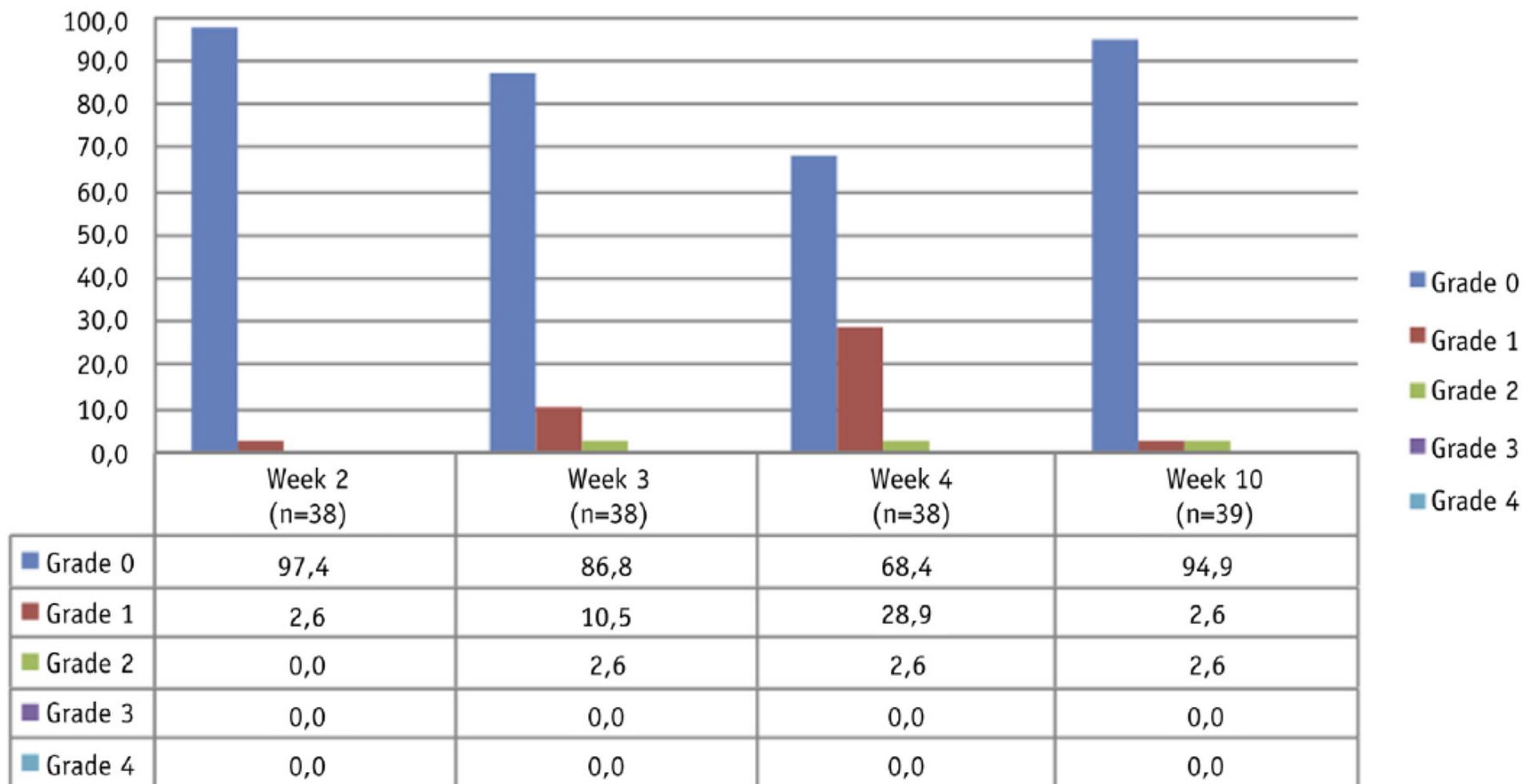
- Tratamiento de lecho prostático con o sin pelvis con IMRT.
- **40** Pacientes tratados.
- **54Gy** en **18** Fx, **3** Gy .
- IMRT / IGRT.

Table 2 Comparison of acute toxicity in hypofractionated radiation therapy versus that in conventionally fractionated postoperative radiation therapy of the prostate bed

Study (ref)	Total dose/ single dose fractionation (EQD2)	Treatment technique	No. of patients	Trial design	Acute GI grade 2 (%)	Acute GI grade 3 (%)	Acute GU grade 2 (%)	Acute GU grade 3 (%)	Scoring system
Postoperative hypofractionated radiation therapy									
This trial	54 Gy/3 Gy to prostate bed (69.4 Gy)	IMRT, daily IGRT	39	prospective, not randomized	18	0	0	0	NCI CTCAE 4.0
Massaccesi et al (26)	45 Gy/1.8 Gy to whole pelvis; 62.5 Gy/ 2.5 Gy to prostate bed (71.4 Gy)	SIB-IMRT	45	prospective, not randomized	30	0	10	0	RTOG
Cozzarini et al (27)	58 Gy/2.9 Gy (72.9 Gy)	IMRT, daily IGRT	50	prospective, not randomized	intestinal: 4 proctitis: 0	0	10	2	RTOG
Wong et al (24)	65-70 Gy/2.5 Gy (74.3-80 Gy)	IMRT, daily IGRT	50	retrospective	2	0	8	0	modified RTOG
Kruser et al (25) (update of Wong et al [24])	65 Gy/2.5 Gy to prostate bed (74.3 Gy)	IMRT, daily IGRT	108	retrospective	14	0	7	1	modified RTOG

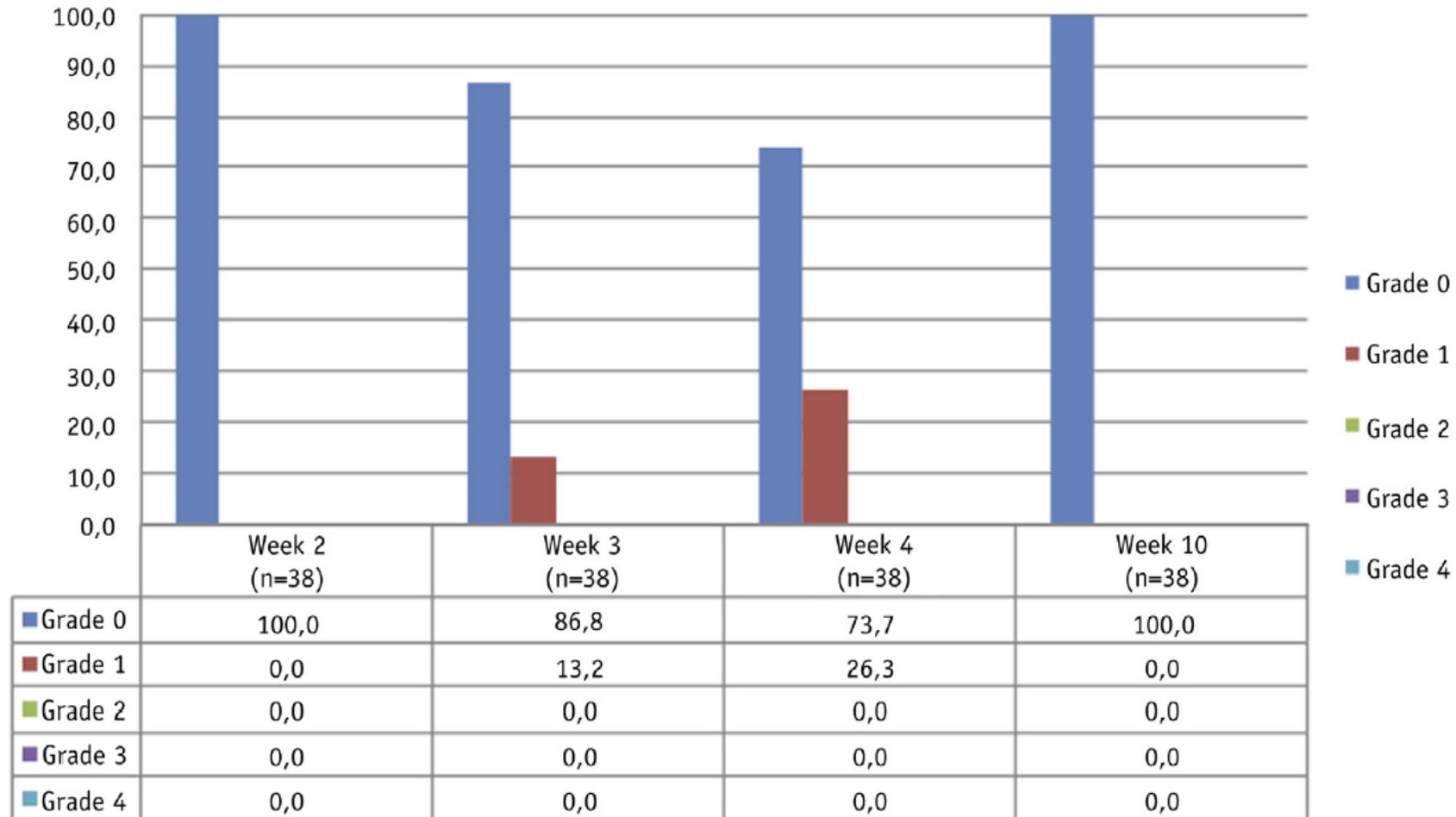
Toxicidad Rectal

Proctitis (%)



Toxicidad Urinaria

Cystitis (%)



Primary Endpoint Analysis of a Randomized Phase III Trial of Hypofractionated vs. Conventional Post-Prostatectomy Radiotherapy: NRG Oncology GU003

M.K. Buyyounouski  • S. Pugh • R.C. Chen • ... C.E. Duncan • J. Rodgers • H.M. Sandler • [Show all authors](#)

- **Estudio Fase III**
- **296** pacientes fueron randomizados.
- **144 HYPOR 152 COPOR.**
- **Dosis HYPOR 62.5Gy en 25 fracciones.**
- **Dosis COPOR 66.6Gy en 37 fracciones.**
- **ADT** permitido ≤ 6 meses.
- **Primer** ECA de comparación de hipofraccionamiento.

STEP 1 REGISTRATION
Completion of the Step 1 eligibility checklist then completion of the Step 1 registration process

STEP 2 RANDOMIZATION
Completion and submission of the Expanded Prostate Composite Index (EPIC)

Completion and submission of the step 2 eligibility checklist

STRATIFY

1. Baseline EPIC score group (A vs. B vs. C vs. D)
 - A = high bowel and urinary scores
 - B = high bowel and low urinary scores
 - C = low bowel and high urinary scores
 - D = low bowel and urinary scores†
2. Androgen Deprivation Therapy (Yes vs. No)

ARM I (COPORT)

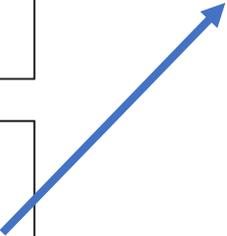
Radiation Therapy:*
66.6 Gy in 37 fractions of 1.8 Gy to the prostate bed;
EQD₂ (1.5 Gy) = 63 Gy

ARM II (HYPOR)

Radiation Therapy:*
62.5 Gy in 25 fractions of 2.5 Gy to the prostate bed;
EQD₂ (1.5 Gy) = 71 Gy

Objetivo:

- **HYPOR no** aumenta la **toxicidad GI y GU** en comparación con **COPORT**.



Resultados

- El cumplimiento de **EPIC** fue del **100 %** al inicio, del **83 %** al final de la radioterapia, del **77 %** a los 6 meses, del **78 %** a los 12 meses y del **73 % a los 24 meses**.
- Las variaciones de toxicidad **genitourinaria** en ambos brazos **no tuvo** cambios clínicos ni estadísticos significativos.
- **Hubo cambio** clínico y estadístico en los puntajes de toxicidad **gastrointestinal** (HYPOR mean GI = 15.0 vs COPORT mean GI = **6.8, $P \leq .01$**).

Resultados II

- No se obtuvo variación de score a los 24 meses entre los dos brazos. (HYPORT mean GU = -5.2 vs COPORT mean GU = -3.0 , $P = .81$; HYPORT mean GI = -2.2 vs COPORT mean GI = -1.5 , $P = .12$).
- **En el seguimiento a los 2 años**
 - No hubo diferencia entre HYPORT y COPORT para falla bioquímica (2-year rate: 12% vs 8%, $P = .29$).
 - **No** hubo **diferencia** para el control local. (2-year rate = 0.7% vs 0.8%, $P = .35$).
- **HYPORT no es inferior** a COPORT en términos de toxicidad GU y GI reportada.

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO DE
ESCALAMIENTO DE DOSIS HIPOFRACCIONADA EN
PACIENTES PROSTATECTOMIZADOS LUEGO DE
COLOCACIÓN DE BARRIGEL, CON FACTORES
DESFAVORABLES EN LA ERA DEL PET-PSMA.
ESCALAMIENTO AJUSTADO AL DECIPHER SCORE.**

**Alvaro Martinez, MD, FACR, FABS, FASTRO, FACRO
Senior VP of Scientific and Clinical Strategy
USA GenesisCare**

AGOSTO, 2022

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la seguridad y efectividad de Barrigel para reducir la **dosis** de radiación entregada a la **pared anterior del recto**, creando un espacio al inyectar el gel entre el recto y el lecho prostático en pacientes que reciben **escalamiento de dosis** hipofraccionado ajustado por el Decipher score. Se utilizará radioterapia de intensidad modulada guiada por imágenes para el tratamiento del lecho prostático.

Diseño del Estudio

**A prospective, randomized 2:1, Intercontinental
Multicenter Study**

“Dose Escalated Hypo-Fractionated Randomized Trial of Barrigel for Post-Prostatectomy patients Harboring Localized Prostate Cancer in the Era of PSMA. Dose Escalation will be Adjusted Based on the Decipher Score”.

3.0 SCHEMA

STEP 1 REGISTRATION

Completion and submission of the Expanded Prostate Composite Index (EPIC)

Completion and submission of eligibility check list

Completion of Pre-Barrigel Prostatic Bed MRI

STEP 2 RANDOMIZATION STRATIFY

1. Decipher Score:

<0.6

≥0.6

2. Androgen Deprivation Therapy (Yes vs. No)

A = No

B = 4-6 months

C = > 6 months up to 24 months including ARSI

ARM I (STANPPART)	ARM II (HYPOPPBAL)	ARM III (HYPOPPBAH)
Decipher level	Decipher < 0.6	Decipher \geq 0.6
No Barrigel	Barrigel	Barrigel
Radiation Therapy:	Radiation Therapy:	Radiation Therapy:
62.5 Gy in 25 fractions of 2.5 Gy to the prostatic bed	56 Gy in 20 fractions of 2.8 Gy to the prostatic bed	61.6 Gy in 22 fractions of 2.8 to the prostatic bed
EQD₂ (1.5 Gy) = 66.6 Gy	EQD₂ (1.5 Gy) = 72.97 Gy	EQD₂ (1.5 Gy) = 80.27 Gy
BED = 146.5	BED = 160.5	BED = 176.59

Ventajas Hipofraccionamiento

- **Conveniente** para los pacientes porque disminuye el número de sesiones.
- **Reduce los costos** para pacientes en relación a viajes y traslados.
- Reduce el **uso del equipo**, en servicios congestionados permite liberar el equipo en menor tiempo.
- **Mejor** utilización de **recursos**.
- Reducción general de costos.

Conclusiones

- El hipofraccionamiento es **eficiente, conveniente** y un recurso seguro para el tratamiento de **rescate temprano** luego de prostatectomía.
- **Adecuado** patrón de **control bioquímico** en la mayoría de los estudios entre 4 a 5 años.
- Muy **baja** toxicidad aguda y **crónica**.
- Reduce convenientemente el tiempo de tratamiento en relación hasta 3 semanas menos en comparación de tratamiento convencional.
- Nuevas estrategias o posibilidad de **espaciador rectal** en la zona de prostatectomía podrían dar un **mejor** perfil de toxicidad **gastrointestinal** y **mejorar** el control bioquímico.