

Disminución de toxicidad rectal post instilación de **gel espaciador peri rectal** en cáncer de próstata tratado con **hipofraccionamiento**

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

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

Co autor: Rubén Del Castillo MD, Brachytherapy Fellow.

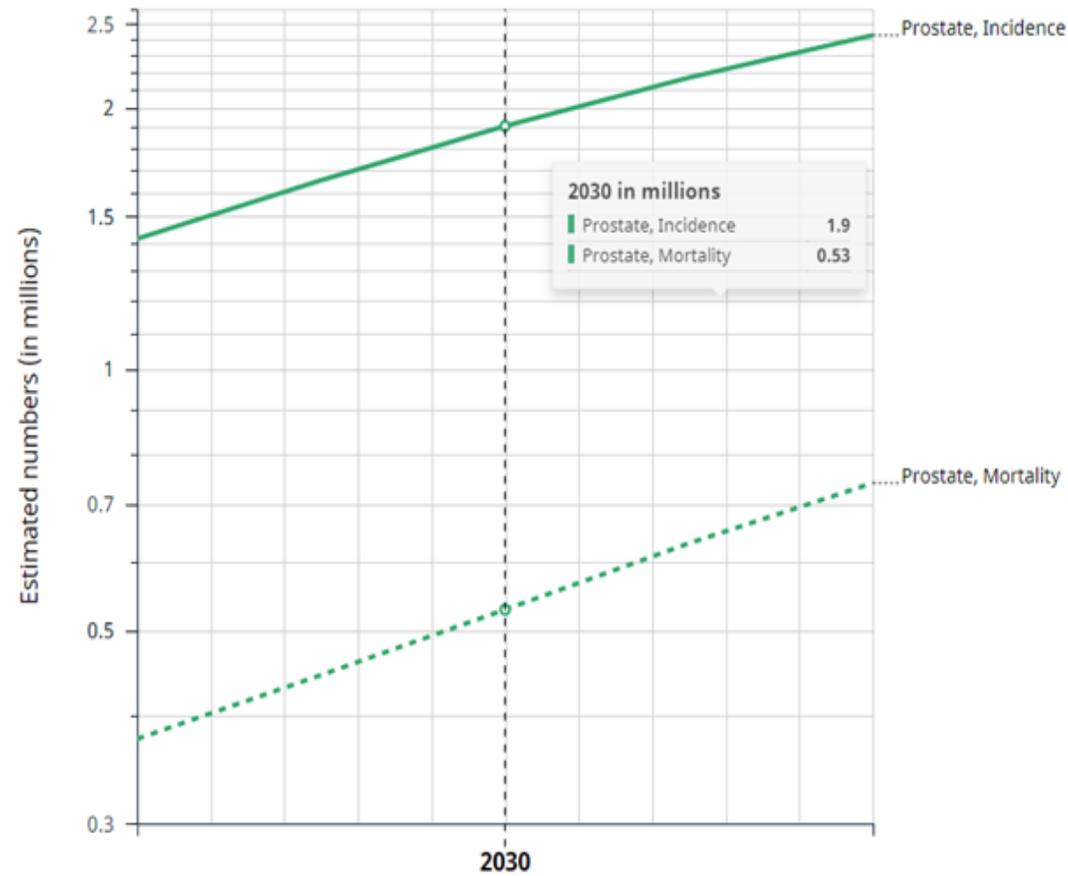


Cancer de Prostata en el mundo.

Estimated numbers from 2020 to 2040, Males, age [0-85+]

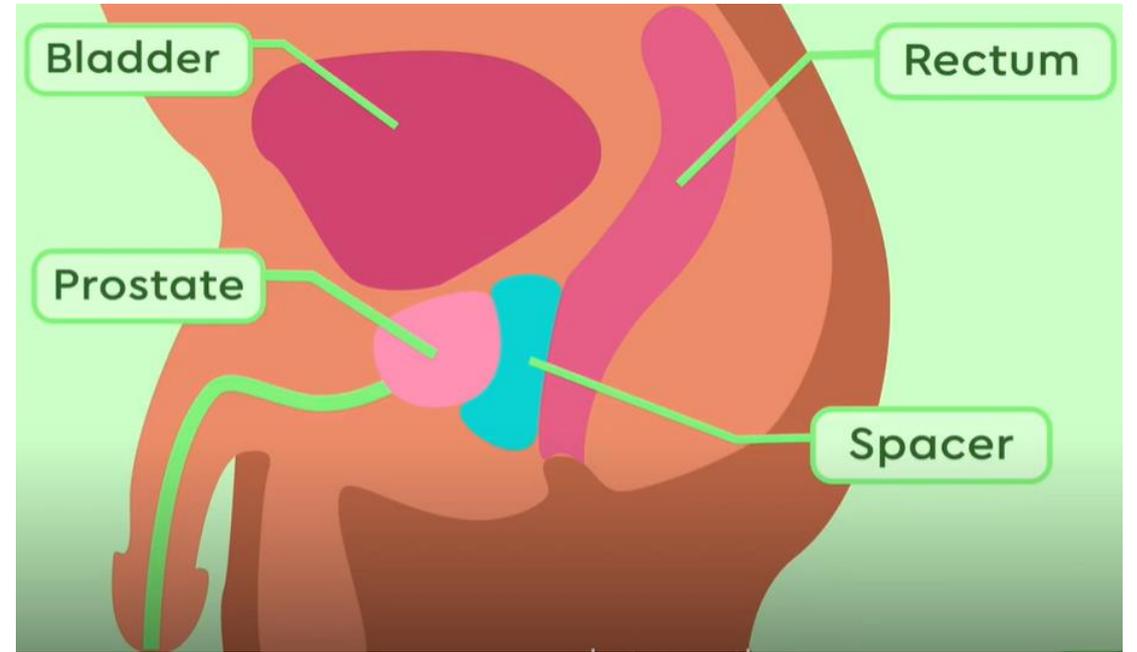
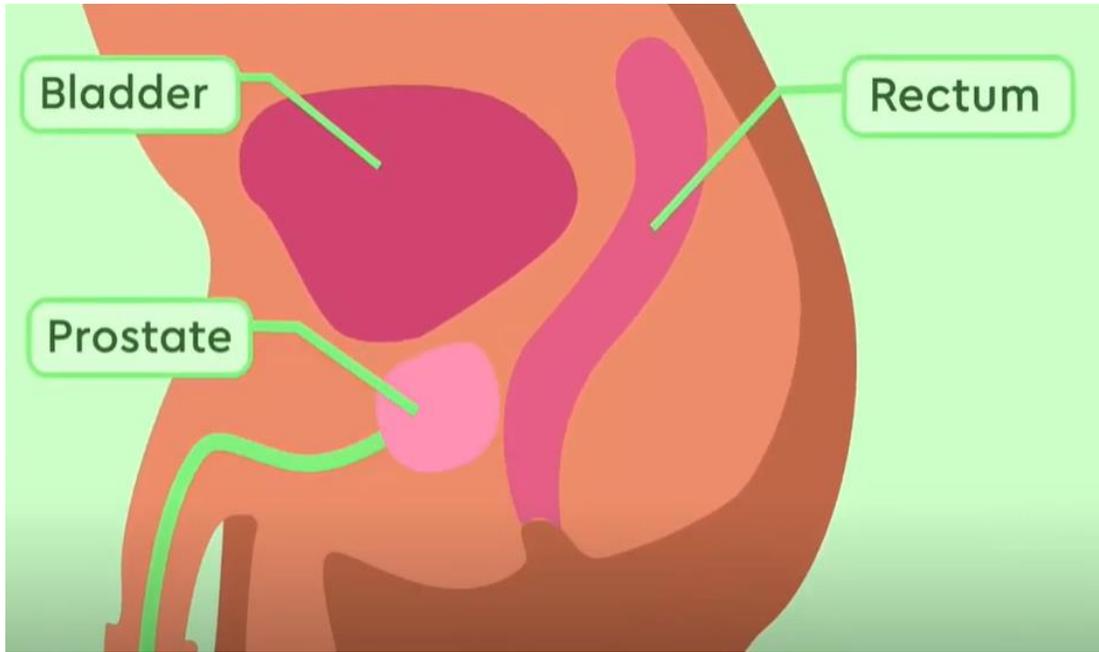
World

Annual percentage change: Breast: 1.5%; Cervix uteri: -1.5%

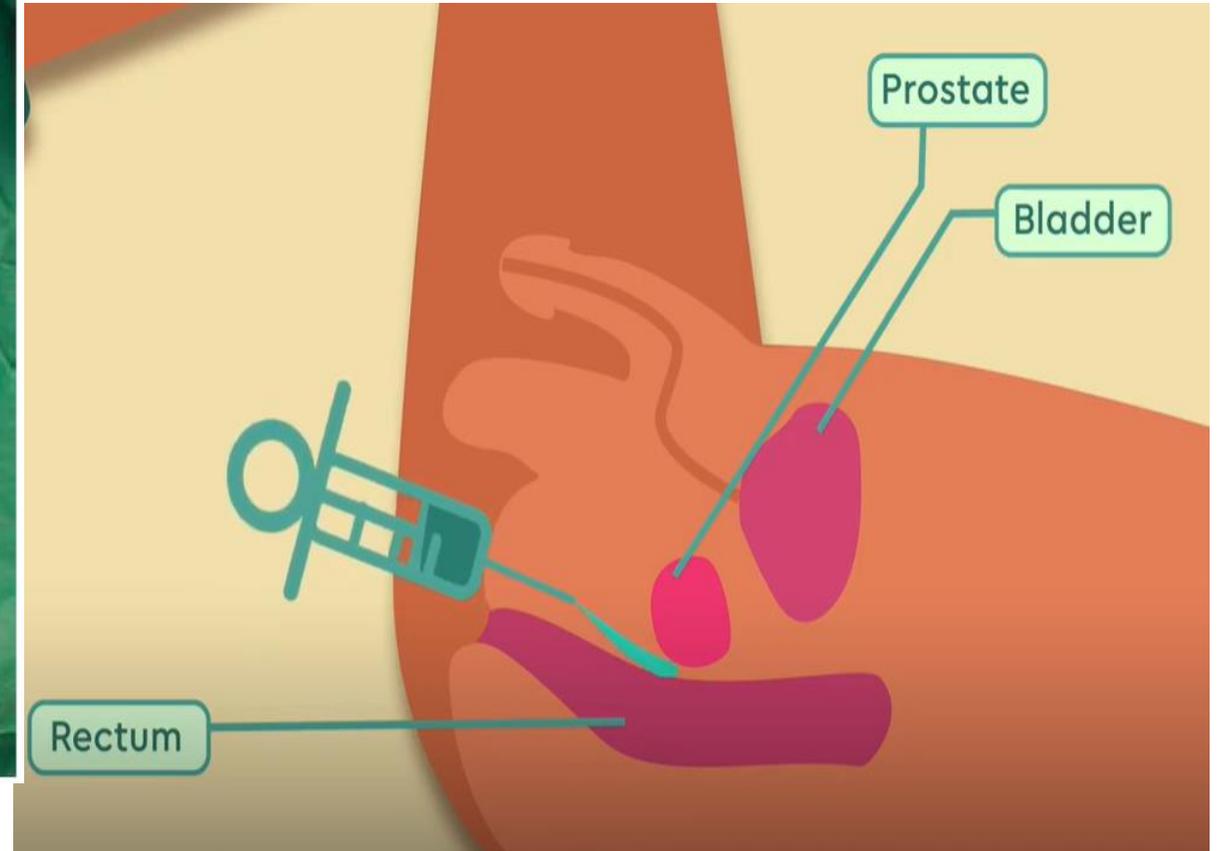


Conceptos Para el Gel Separador

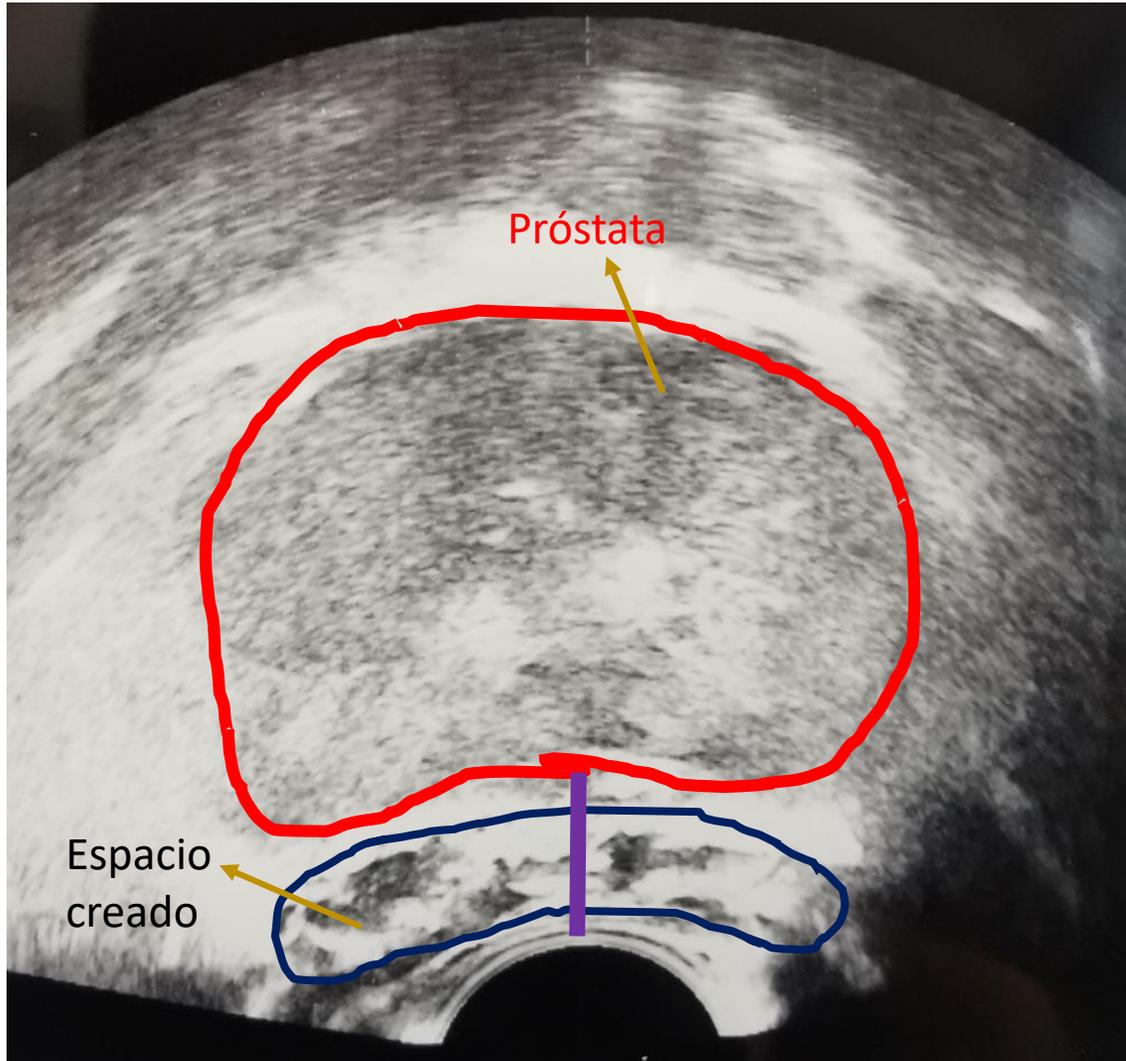
- La toxicidad **rectal** es uno de los principales problemas que afectan la calidad de vida de los pacientes. Sobretudo el **sangrado**
- ¿De que forma **alejarnos** la pared rectal del campo prostático **Irradiado**?
- Alternativa inicial **instilación** de **Acido Hialuronico** publicado 2007.
- **Objetivo:**
 - **Aumentar** la **distancia** entre la glándula prostática y la pared rectal.
 - Disección de grasa peri rectal e **instilación** de gel separador.



Técnica de aplicación.



Evaluación Ecográfica.



Primer Estudio-2007 Red Jr.

CLINICAL INVESTIGATION

Prostate

TRANSPERINEAL INJECTION OF HYALURONIC ACID IN ANTERIOR PERIRECTAL FAT TO DECREASE RECTAL TOXICITY FROM RADIATION DELIVERED WITH INTENSITY MODULATED BRACHYTHERAPY OR EBRT FOR PROSTATE CANCER PATIENTS

PEDRO J. PRADA, M.D.,* JOSÉ FERNÁNDEZ, M.D., PH.D.,* **ALVARO A. MARTINEZ, M.D.,[†]**
ÁNGELES DE LA RÚA, M.D.,* JOSE M. GONZALEZ, M.D.,* JOSE M. FERNANDEZ, M.D.,[‡] AND
GERMAN JUAN, M.D.*

Radioterapia Externa + HDR braquiterapia

Inyección de 3 a 7ml de sustancia en fascia recto prostática.

Guiada por ecografía transrectal.

Verificado por CT y RM.

Crear espacio de 1.5cm en el espacio perirectal.

27 pacientes enrolados.

Distancia promedio de 2cm.

Disminución de 47.1% a 39.2% dosis rectal.

Resultados de Dosis.

Table 1. Treatment program

Weeks	External beam radiotherapy	Brachytherapy
First week	2 Gy/day, days 1–4	Fifth day, first HDR (1,150 cGy) + TLD no HA-I
Second week	2 Gy/day, days 6–10	No
Third week	2 Gy/day, days 11–14	15 day, second HDR (1150 cGy) + TLD + HA-I
Fourth week	2 Gy/day, days 16–20	No
Fifth week	2 Gy/day days 21–25	No
Total dose	46 Gy in 23 fractions	2,300 cGy in 2 fractions

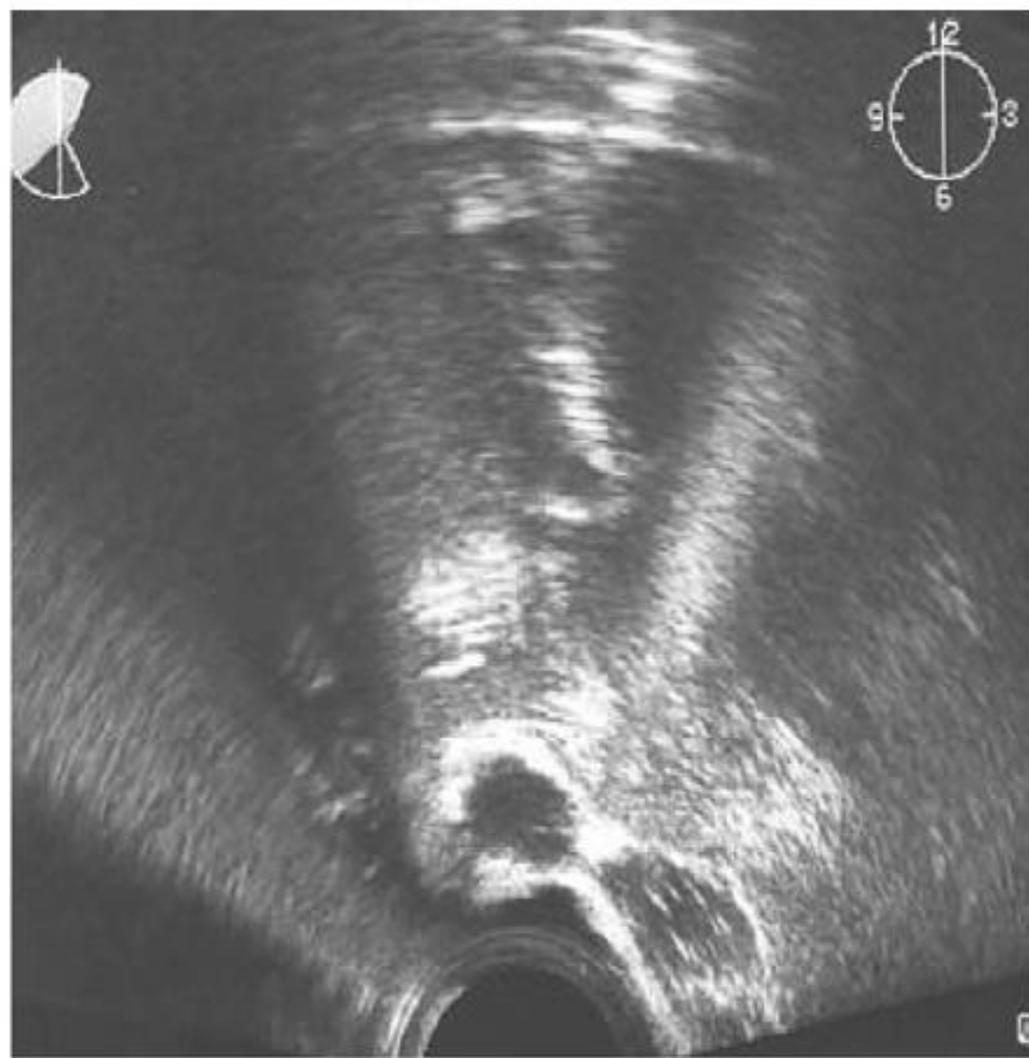
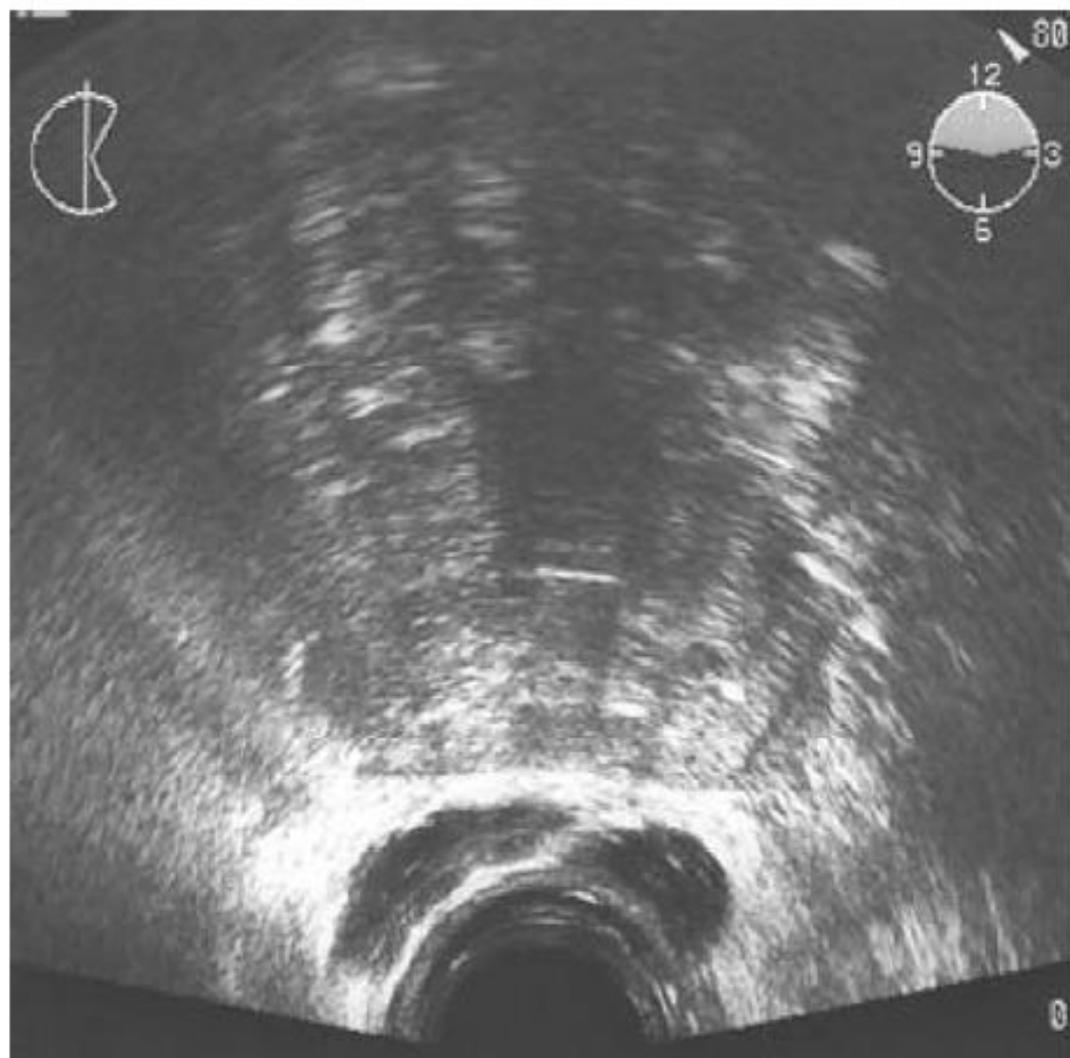
Abbreviations: TLD = thermoluminescence dosimeter; HA-I = hyaluronic acid injection.

Table 2. Difference in the mean rectal dose with and without hyaluronic acid injection

	Without hyaluronic acid	With hyaluronic acid	<i>p</i> values
Patients	27	27	
Mean	47.1%	39.2%	< 0.001
Standard deviation	9.7%	6.2%	
Rectum mean Dmax	708.1cGy (± 135.2 SD)	507.4 cGy (± 113.5 SD)	< 0.001
Rectum mean Dmean	608.3 cGy (± 114.6 SD)	441.8 cGy (± 1.3.2 SD)	< 0.001

Técnica de aplicación.

- Colocación del paciente en posición de litotomía.
- Limpieza de zona perineal.
- Colocación de Ecógrafo transrectal en posición usual para HDR.
- Anestesia local a nivel de piel perineal.
- Anestesia en paquete peri prostático y pudendo.
- Colocación de 3 fiduciales de oro en base, tercio medio y ápex.
- Disección de espacio perirectal hasta vesículas seminales.
- Instilación de Contenido.



Evaluación RM



Pivotal Trial **SpaceOAR** 222 patients

- Estudio multicentrico **randomizado**.
- **20** centros participaron en la implementación.
- T1-T2, Gleason ≤ 7 , PSA ≤ 20 ng/ml, Volumen prostático ≤ 80 ml.
- Recibieron IMRT-IGRT 79.2Gy. 1.8Gy por fracción.
- **222** pacientes reclutados. Ratio **2:1** spacer vs control.
- RM posterior a la aplicación.

Resultados de Toxicidad

Table 3 Acute and Late rectal and urinary toxicity*

Grade	Acute toxicity (from procedure through 3-month visit)					
	Rectal toxicity scores (%)			Urinary toxicity scores (%)		
	Spacer (n=148)	Control (n=72)	P value	Spacer (n=148)	Control (n=72)	P value
0	108 (73.0%)	49 (68.0%)	.525	14 (9.5%)	7 (9.7%)	.488
1	34 (23.0%)	20 (27.8%)		78 (52.7%)	33 (45.8%)	
>2	6 (4.1%) [†]	3 (4.2%) [‡]		56 (37.8%) [†]	32 (44.4%) [†]	
Grade	Late toxicity (between the third and 15th month visits)					
	Spacer (n=148)	Control (n=71)	P value	Spacer (n=148)	Control (n=71)	P value
	0	145 (98.0%)	.044	134 (90.5%)	65 (91.5%)	.622
1	3 (2.0%)	4 (5.6%)		4 (2.7%)	3 (4.2%)	
>2	0 (0.0%)	1 (1.4%) [‡]		10 (6.8%) [†]	3 (4.2%) [†]	

* According to Common Terminology Criteria for Adverse Events scoring of adverse events attributed to radiation.

[†] No grade 3 or 4 toxicity reported.

[‡] One grade 3 case; no grade 4 reported.

Table 2 Mean \pm SD spacer group rectal dose volume histogram data comparing baseline to post-spacer dose plans*

Parameter	rV50	rV60	rV70	rV80
% before spacer	25.7 \pm 11.1	18.4 \pm 7.7	12.4 \pm 5.4	4.6 \pm 3.1
% after spacer	12.2 \pm 8.7	6.8 \pm 5.5	3.3 \pm 3.2	0.6 \pm 0.9
% of absolute reduction	13.442	11.563	9.078	3.933
% of relative reduction	52.3	62.9	73.3	86.3
P value	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

Abbreviation: rV = reduction in rectal volume dose of, eg, 50 Gy.

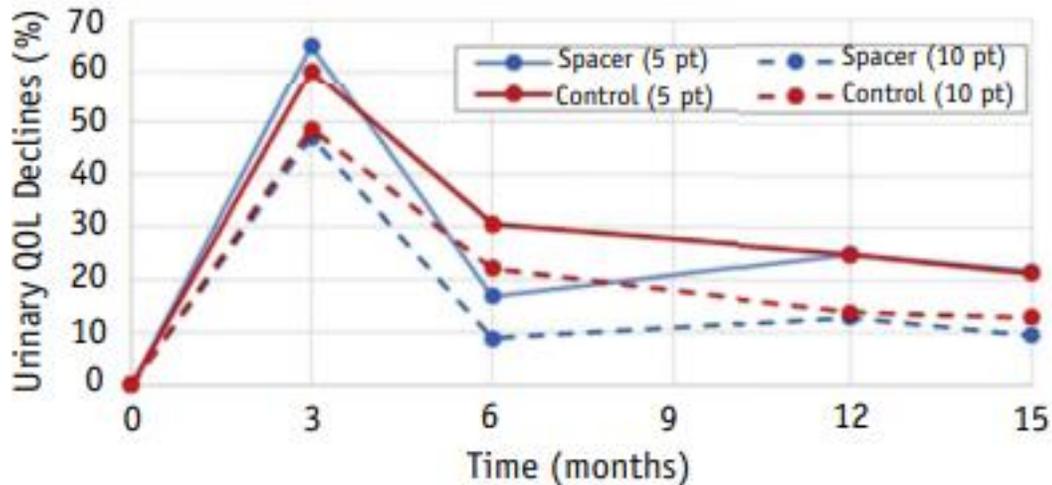
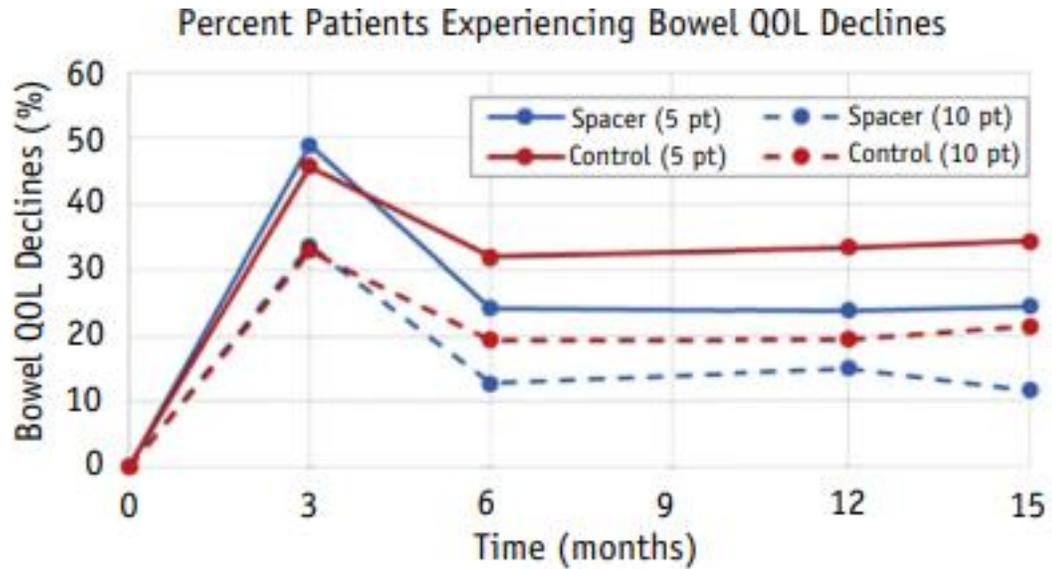
* Also listed are absolute percentage of reductions and relative reductions of dose volume histogram means.

Distancia Media post espaciador 12.6mm +/- 3.9mm.

97.3% de pacientes experimentaron la reducción del 25% de la dosis rectal rV70.

No hubo incremento de dosis en órganos vecinos.

Calidad de vida.



Disminución menor de QoL en pocos pacientes con una recuperación rápida a la línea basal.

Revisión Sistemática **SpaceOAR**.

Source	Log RR (SE)	RR (95% CI)
Mariados et al, ⁴ 2015	-2.982 (1.479)	0.05 (0.00-0.92)
Pinkawa et al, ¹⁴ 2017	-2.898 (1.435)	0.06 (0.00-0.92)
te Velde et al, ²⁰ 2019	-0.78 (1.21)	0.46 (0.04-4.91)
Whalley et al, ²¹ 2016	-0.087 (1.099)	0.92 (0.11-7.90)
Total		0.23 (0.06-0.99)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.51$; $\chi^2_3 = 3.92$; $P = .27$; $I^2 = 24\%$

Overall effect: $z = 1.97$; $P = .05$

Source	Mean (SE) difference	Mean difference (95% CI)
Mariados et al, ⁴ 2015	5.8 (1.84)	5.80 (2.19-9.41)
Pinkawa et al, ¹⁴ 2017	5.0 (1.91)	5.00 (1.26-8.74)
Total		5.41 (2.82-8.01)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2_1 = 0.09$; $P = .76$; $I^2 = 0\%$

Overall effect: $z = 4.09$; $P < .001$

- 1 estudio randomizado, 6 estudios retrospectivos.
- 1011 pacientes (486 gel).
- **Promedio** de separación **11.2mm**.
- **1.5%** vs. **5.7% G2** toxicidad rectal tardía.

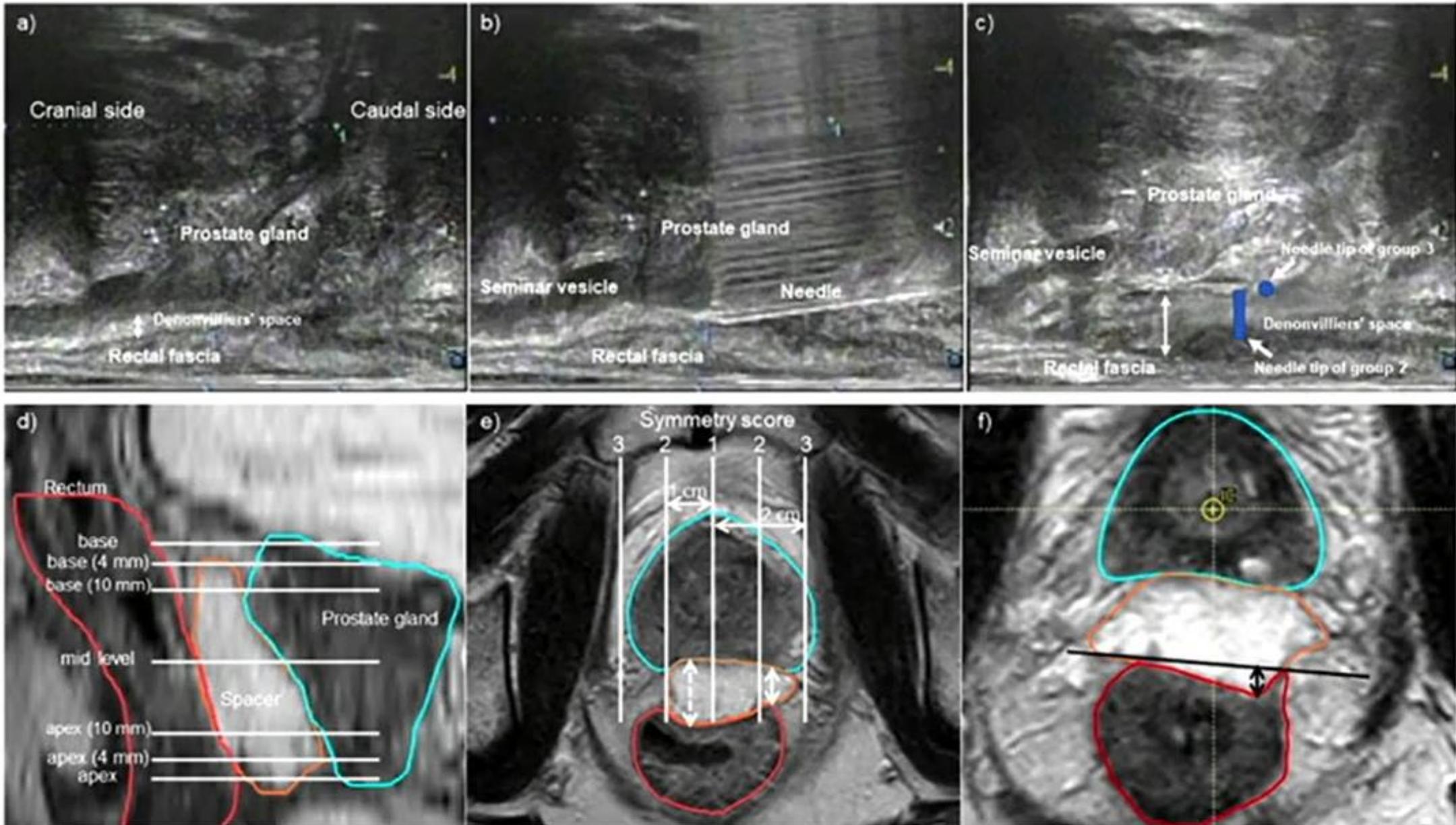
Diferencia entre SpaceOar y SpaceVue

	SpaceOAR™ Hydrogel	SpaceOAR Vue™ Hydrogel
Chemistry ¹	PEG Hydrogel	PEG Hydrogel
Hydrogel water content	~90%	~90%
Visibility	MR, Ultrasound, limited CT visibility	MR, Ultrasound, Enhanced CT, Cone-beam CT visibility
Iodine Content	0%	~1%
Degradation	Via Hydrolysis	Via Hydrolysis
In Vivo Stability	3 months	3 months
Absorption Profile	~ 6 months	~ 6 months
Hydrogel Color	Clear	Tan
Application	Dual Injection	Dual Injection

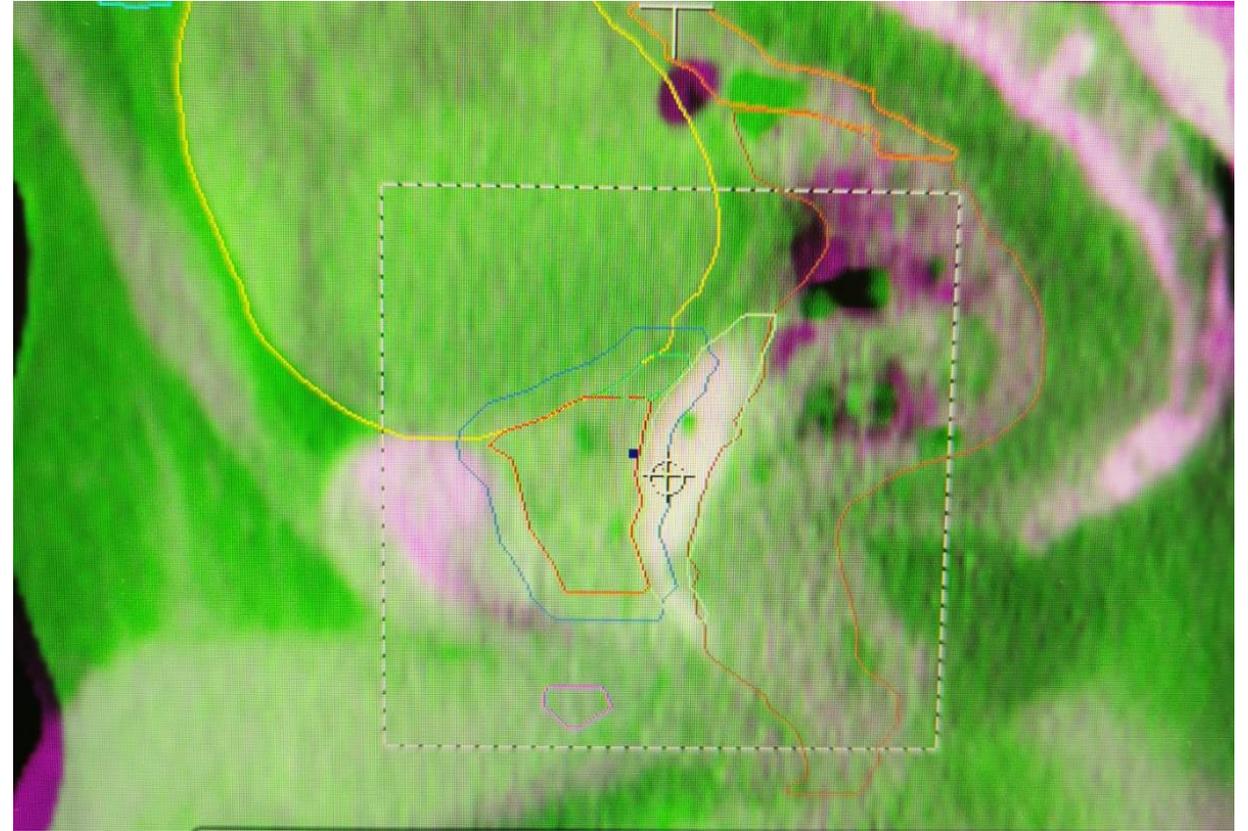
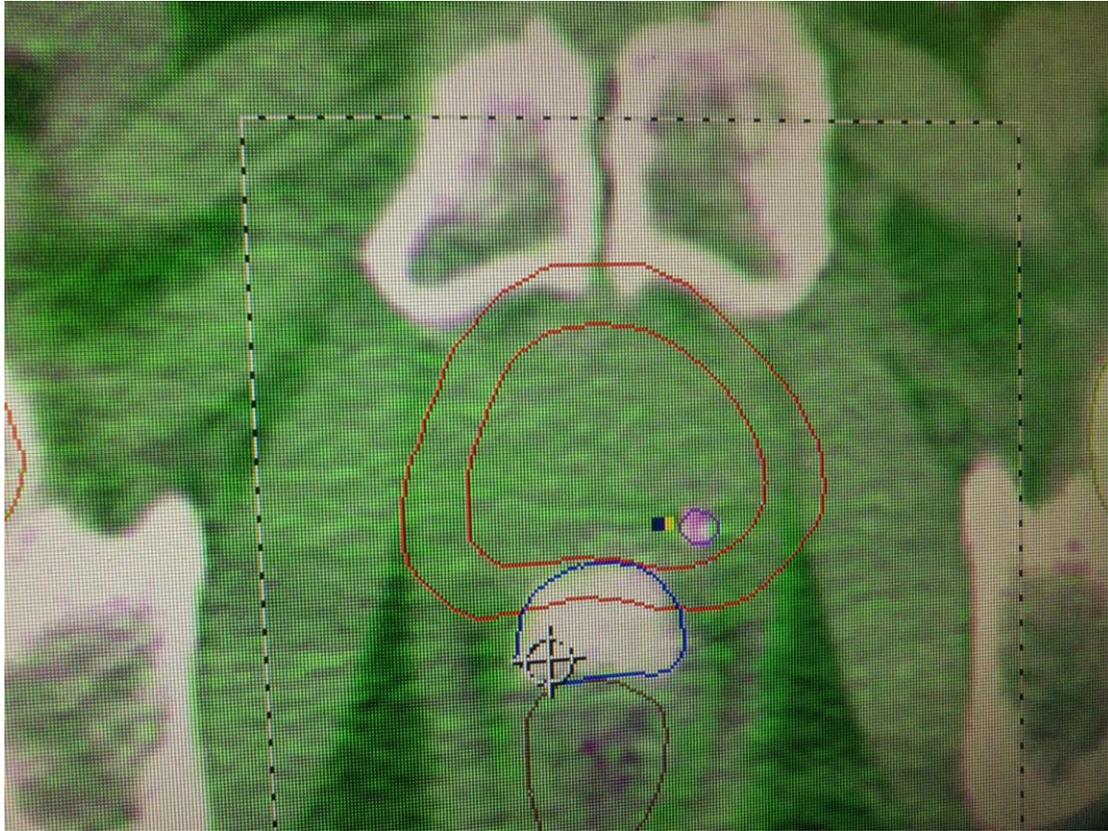
Space OAR Vue

- No cambios significativos en la técnica.
- Realizar adecuada hidro disección profunda hasta la base.
- Excluir pacientes alérgicos al **contraste yodado**.
- Adecuada curva de aprendizaje.
- **Visibilidad in Cone-beam**





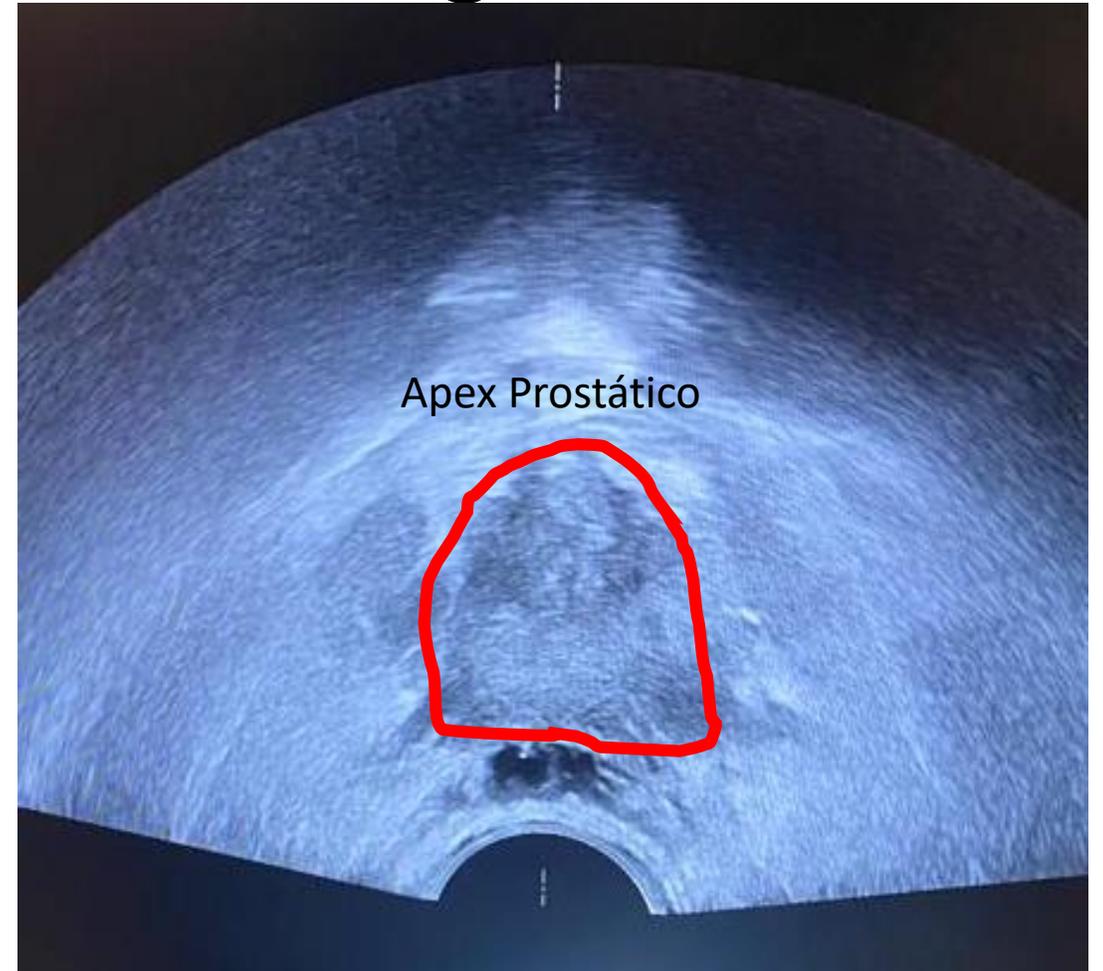
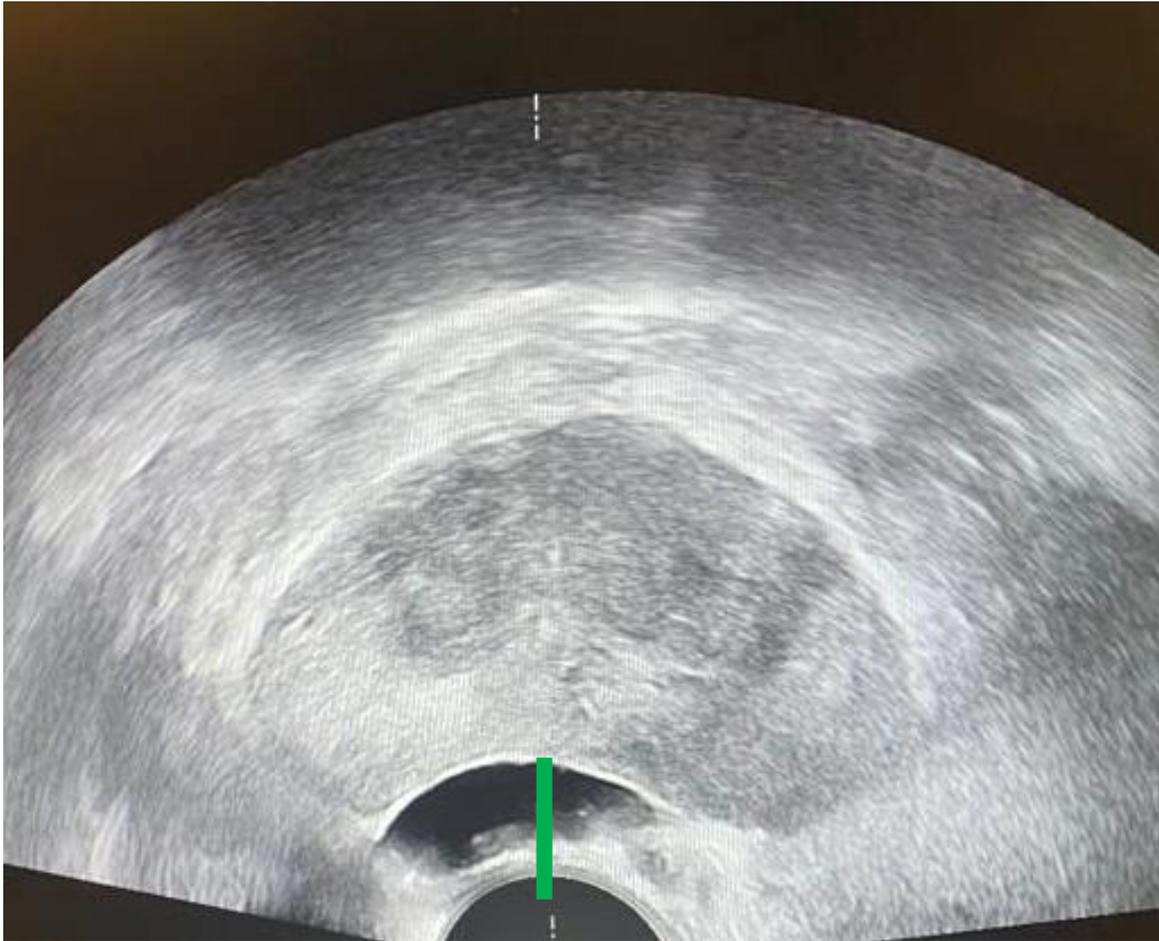
Evaluación Space Vue en Cone Beam CT.



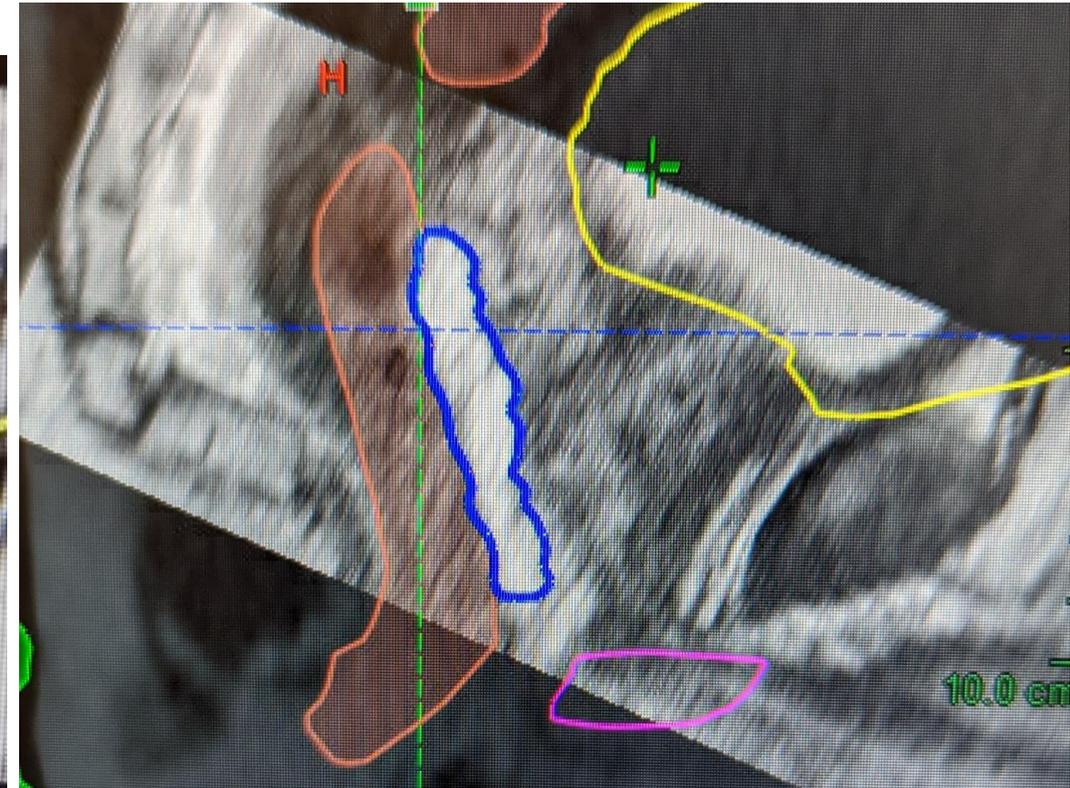
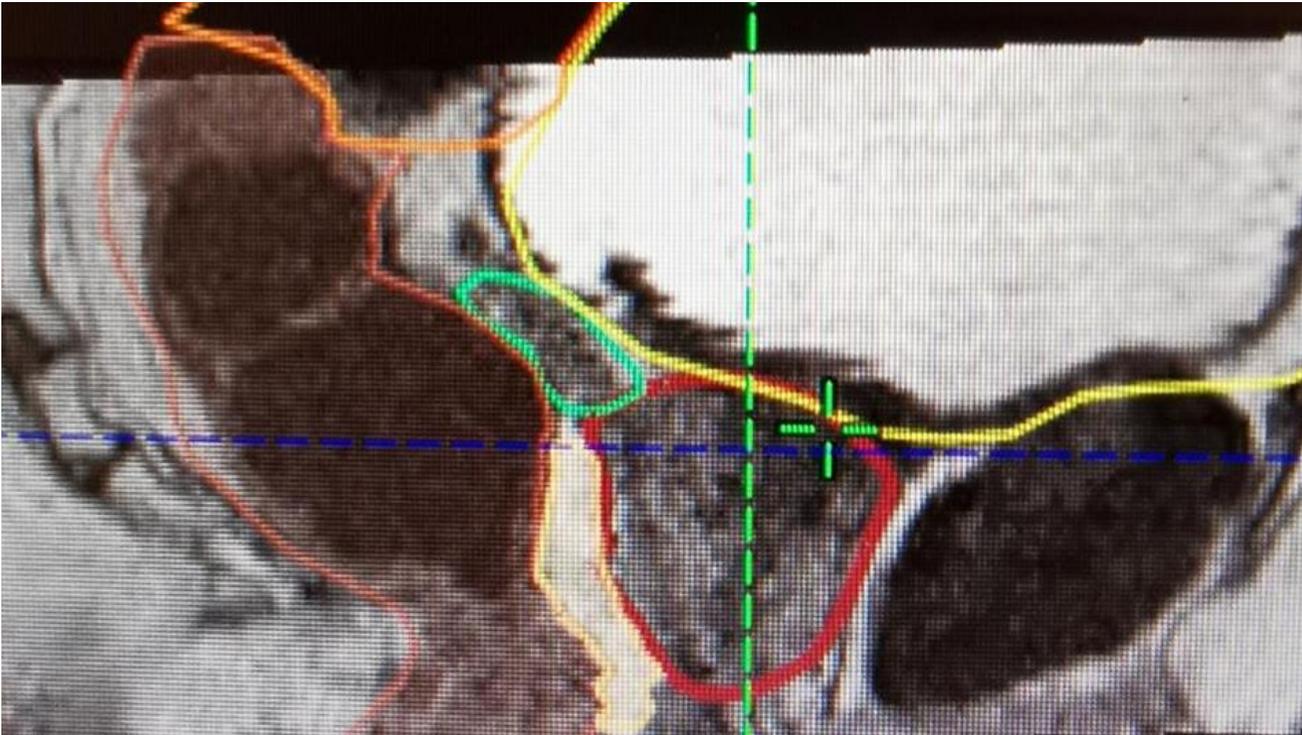
Barrigel Trial

- **Barrigel** Trial demostró **98.5%** de pacientes **cumplieron** los resultados de disminución de **25% de dosis rectal**.
- Se tuvo reducciones de hasta **85%** en dosis rectal.
- **Reducción** superior de toxicidad rectal tardía **G2+** en relación al control.
- Adecuación del Gel según necesidad y **anatomía del paciente**.
- **No se necesita** disección con agua previa como en SpaceOAR.

Evaluación **Ecografica** Barrigel.



Fusión RM – TEM simulación.



**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

Conclusiones

- La **colocación** del **espaciador** pre-rectal permite **disminuir** de forma **importante** la dosis rectal en la mayoría de **modalidades** de tratamiento.
- Múltiples alternativas, como SpaceOAR, SpaceOAR VUE, Barrigel, de colocación.
- Se debe lograr **curva** de aprendizaje para adecuada colocación.
- **Ambos**, Urologos o Oncologos Radioterapicos pueden **aprender**
- Adecuados reportes de toxicidad tardía.