

**Abordaje del cáncer de próstata en los servicios de Oncología
Radioterápica: recomendaciones URONCOR durante la pandemia y
periodo de recuperación posterior**

A. Gomez-Iturriaga, A. Conde, I. Henríquez, A. Gómez-Caamaño, C.
González San-Segundo, J. López Torrecilla, A. Zapatero

Grupo de trabajo en tumores urológicos (URONCOR)
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR)



I. INTRODUCCIÓN

a. Consideraciones Generales

La situación actual de la mayoría de hospitales debido a la pandemia por SARS-CoV-2 hace necesaria la toma de decisiones importantes que pueden impactar en el manejo habitual de pacientes oncológicos.

Los pacientes con cáncer y los pacientes con edad avanzada tienen un mayor riesgo de muerte por COVID19(1). Por lo tanto, durante esta pandemia, se debe reconsiderar la relación riesgo / beneficio de algunos tratamientos oncológicos. La duración de este periodo y el nivel de riesgo están sin resolver. Además de factores como la edad y las comorbilidades de los pacientes, las visitas al hospital asociadas con un tratamiento específico son un factor de riesgo de contagio. Asimismo, ya que la pandemia puede durar varios meses, nos enfrentamos a un escenario en el que los profesionales de los servicios de OR (no son solo los OR, sino también los TER, Físicos, DUEs etc...) se verán afectados por el Covid-19 (infección, responsabilidad familiar, apoyo hospitalario) y los hospitales colapsados, por lo que se hace necesario definir unas guías de actuación en estas circunstancias

Diferentes sociedades internacionales han publicado recomendaciones de tratamiento:

- ESTRO:

<https://www.estro.org/About/Newsroom/News/Radiotherapy-in-a-time-of-crisis>

-NICE:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng162/resources/covid19-rapid-guideline-delivery-of-radiotherapy-pdf-66141897390277>

- Asociación Europea de Urología (EAU):

[Editorial: "Advice for Medical Oncology care of Urological cancer patients during the COVID-19 pandemic"](#)

También un grupo de expertos internacionales han realizado recomendaciones específicas para el cáncer de próstata

[https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/COVID-Zaorsky-et-al\(ADRO\).pdf](https://www.astro.org/ASTRO/media/ASTRO/Daily%20Practice/PDFs/COVID-Zaorsky-et-al(ADRO).pdf)

En este documento se van a dar recomendaciones generales de actuación. Los esquemas que se presentan están respaldados por evidencia científica que demuestra su efectividad y seguridad.

Cada servicio, en función de sus capacidades y situación particular deberá decidir en qué medida las implementa. Existen múltiples esquemas de radioterapia que no se presentan en el documento, únicamente se han expuesto aquellos que reducen de forma mas significativa el número de fracciones en cada una de las situaciones clínicas.

b. Situación de Pandemia

Desde URONCOR creemos que el objetivo de las recomendaciones esta basado en tres premisas:

1. *Evitar las visitas al hospital.* Es crucial realizar visitas remotas (video o telefónicas) ya sean primeras, visitas de control tratamiento o seguimiento. El objetivos es minimizar el riesgo intrahospitalario de infección. En caso de visitas de presencia física, seguir recomendaciones generales y específicas de cada centro.

En los paciente con controles de PSA, valorar retrasar entre 3 y 6 meses

2. *Retrasar los tratamientos con Radioterapia.* Aquellos pacientes con (muy) bajo riesgo de recidiva (riesgo bajo, riesgo intermedio favorable), debe valorarse retrasar la RT o valorar otras opciones como vigilancia activa. En aquellos pacientes donde esté indicada la supresión androgénica, se recomienda utilizarla siempre basado en la evidencia para evitar incremento de la morbilidad. En aquellos pacientes con enfermedad de alto/muy alto riesgo que presenten contraindicación médica o riesgo de toxicidad para utilizar la supresión de andrógenos se les debería considerar para RT no diferida

3. *Utilizar esquemas de hipofraccionamiento.* Preferentemente basados en la evidencia y en función del grupo de riesgo de cada paciente y teniendo en cuenta la infraestructura de cada centro.

c. Situación posterior a la pandemia

La suspensión de la actividad quirúrgica programada y de parte de la actividad clínica que se ha producido en las últimas semanas, va a dar lugar a un incremento de la carga asistencial en los meses posteriores a la pandemia. Este aumento del volumen asistencial, sumado a la situación de sobrecarga de muchos servicios de oncología radioterápica, puede desencadenar situaciones de lista de espera y retraso en tratamientos oncológicos.

Además de estar preparados desde un punto de vista logístico y de personal, va a ser crucial la utilización de esquemas que maximicen la eficiencia. En este sentido, en el cáncer de próstata, existe una gran evidencia sobre la eficacia y seguridad de los esquemas hipofraccionados (2–5).

II. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA RADICAL+/- HORMONOTERAPIA

a. Riesgo muy bajo, bajo o intermedio favorable

- No iniciar tratamiento radioterápico. El impacto en supervivencia es pequeño, y por tanto, el riesgo de contagio supera al beneficio del tratamiento inmediato. La vigilancia activa es una opción recomendada para pacientes con muy bajo y bajo riesgo(6). Si se decide realizar tratamiento activo, en función del riesgo estimado, es seguro esperar entre 3 y 9 meses para iniciar el tratamiento.

b. Riesgo intermedio desfavorable, alto y muy alto

- Iniciar tratamientos hormonales (análogos LHRH +/- anti-andrógenos). El tratamiento neoadyuvante puede variar entre 2 y 6 meses(7). Se puede considerar la omisión de RT pélvica electiva por riesgo de linfopenia, en ausencia de beneficio en supervivencia global probado en la actualidad

c . Enfermedad ganglionar (N+)

- Iniciar tratamientos hormonales (análogos LHRH +/- anti-andrógenos). El tratamiento neoadyuvante puede variar entre 2 y 6 meses(8,9)

d. Enfermedad hormosensible metastásica de bajo volumen tumoral

- Iniciar tratamientos con análogos. En aquellos candidatos a tratamiento local, se puede diferir el tratamiento RT.

III. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO CON BRAQUITERAPIA

- La suspensión de gran cantidad de actividad quirúrgica durante el estado de pandemia ha llevado a la cancelación de la braquiterapia prostática en un elevado numero de hospitales. Sin embargo, en el momento posterior a la pandemia, es un tratamiento que se deberá tener muy en cuenta en una situación de saturación de aceleradores lineales. La braquiterapia consigue administrar el tratamiento en una (LDR) o dos (HDR) fracciones, sin ocupar huecos en los aceleradores (10,11) si se utiliza de forma exclusiva, y reduce el considerablemente el tiempo de tratamiento si se hace como boost (12)

IV. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA DE RESCATE/ADYUVANTE +/- HORMONOTERAPIA.

- Plantear a los pacientes remitidos para RT adyuvante, la conveniencia de realizar RT seguimiento estrecho con valores de PSA y tratamiento de rescate RT precoz en caso necesario.

Valorar criterios de asociación de hormonoterapia descritos et al. (13) en pacientes para RT de rescate. Valorar esquemas de hipofraccionamiento

V. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

-Iniciar tratamientos con análogos y valorar entre 2 y 6 meses la posibilidad de tratamiento local sobre las metástasis con esquemas de SBRT de 1 a 3 fracciones en medida de las posibilidades asistenciales de cada servicio.

VI. RECOMENDACIONES TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ENFERMEDAD AVANZADA

a. M1 Hormosensible alto volumen

- Iniciar en primera línea tratamientos combinados con análogos y preferiblemente anti-andrógenos de segunda generación. Reservar el uso de la QT para pacientes con histologías menos frecuentes (neuroendocrinos...).

b. Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) M0 de alto riesgo

- Iniciar anti-andrógenos de segunda generación (en función de disponibilidad, no financiados para esta indicación).

c. Cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) M1

- Iniciar en primera línea anti-andrógenos de segunda generación y reservar tratamientos con QT para líneas posteriores o para pacientes tratados previamente con nuevos antiandrógenos.

VII. RECOMENDACIONES RADIOTERAPIA PALIATIVA

Fracción única (8Gy) para tratamiento antiálgico de metástasis óseas y compresión medular(14,15).

Para el tratamiento de sangrados (hematuria anemizante) un esquema apropiado es 20Gy en 5 fracciones.

VIII. CONSIDERACIONES PRIMERA CONSULTA:

Salvo excepciones, puede hacerse telemáticamente. Es importante registrar en la historia clínica que se hace vía telefónica, que se contacta con el paciente o con un familiar, que se explica el procedimiento así como beneficios y posibles toxicidades, que cuando acuda al servicio se le dará un consentimiento informado con esa información, que se resuelven dudas y que el paciente acepta iniciar el proceso terapéutico.

IX. CONSIDERACIONES SEGUIMIENTO:

Las consultas de seguimiento deben ser en la medida de lo posible telemáticas. El cronograma de las visitas debe estar en consonancia con el riesgo de progresión o recidiva en cada paciente.

Los controles analíticos se pueden hacer en Atención Primaria, vía de acceso rápido (mail, teléfono) a médico responsable ante la aparición de toxicidades o progresión, vía de acceso rápido a unidad de farmacia (en pacientes con anti-andrógenos de segunda generación) para consulta de dudas o interacciones, prolongación en el tiempo de realización de pruebas de imagen en pacientes sin progresión clínica o bioquímica.

X. CONSIDERACIONES TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:

Considerar el balance riesgo – beneficio de los tratamientos hormonales prolongados. Se deben intentar evitar exposiciones prolongadas con aLHRH en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En pacientes en tratamiento con anti andrógenos de segunda generación, se deben intentar establecer junto a los servicio de farmacia de cada centro, circuitos de administración domiciliaria de la medicación. Controles analíticos en el centro de salud más cercano o de forma domiciliaria y establecer consultas telefónicas de seguimiento y control de posibles efectos secundarios.

ESQUEMAS DE HIPOFRACCIONAMIENTO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

A. FRACCIONAMIENTO MODERADO

<u>1. Dosis: 60 Gy/ 20 fx IMRT, VMAT</u>
Constraints OARs: <ul style="list-style-type: none">- Rectum<ul style="list-style-type: none">V20 <85%,V30 <57%,V40 <38%,V50 <22%,V60 <0.01%- Bladder<ul style="list-style-type: none">V60 <5%,V48.6 <25%,V40.8 <50%
Evidencia: CHHiP, PROFIT(16) Nivel 1 – Non-inferior
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(18)31103-9/fulltext https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(18)31103-9/fulltext https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28296582

<u>2. Dosis: 52.5 Gy / 20 fx IMRT/VMAT</u>
Constraints OARs: <ul style="list-style-type: none">-Rectum<ul style="list-style-type: none">V24 Gy < 80%V32 Gy < 70%V40 Gy < 60%V48 Gy < 50%V52.5 Gy < 30%- Bladder<ul style="list-style-type: none">V40 Gy < 80%V48 Gy < 50%
Evidencia <ul style="list-style-type: none">- Retrospectiva de Christie(17)- Fue una opción de tratamiento en RADICALS

<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.008>
<https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/ESMO-Congress-prostate-cancer-surgery-radicals-artistic-Parker-Vale>

B. FRACCIONAMIENTO EXTREMO

1. Dosis 42.7 Gy/ 7 fx 3DC, IMRT o VMAT (días alternos)

Constraints OARs:

- Rectum
 - V38.4 < 15%,
 - V32 < 35%,
 - V28 < 45%
- Bladder constraints were omitted
- Femoral heads
 - max < 29.9 Gy
- CTV
 - Dmin > 95%
- PTV
 - D90 > 90%,
 - V95% > 95%

Evidencia: HYPO-RT-PC (3)

Nivel 1 – Non-inferior

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31131-6/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31131-6/fulltext#articleInformation)

2. Dosis 36.25-40 Gy/ 5 fx SBRT (días alternos)	
Constraints OARs: <u>NRG GU005</u> - Rectum D0.03cc<38.06 Gy (variation acceptable <40) D3cc<34.4 Gy (VA <40) D10%<32.63 Gy(VA <34) D20%<29 Gy (VA <30) D50%<18.13 Gy (VA < 19) - Bladder D0.03cc<38.06 (VA <40) D40%<18.13 (VA <20) - Urethra D0.03<38.78 (VA <43.5) - Rec but not required: Penile bulb D0.03cc <100%, D3cc <19.9 Gy	<u>MSKCC phase I dose escalation</u> - Average PTV D95 within 95-101% - Average PTV D98 within 89-100% - Rectal wall (3 mm): Dmax < 103%, D1cc< 38.5 Gy, D53%< 24 Gy, V30.15 Gy < 8 cc - Bladder wall: Dmax < 105%, D1cc< 42 Gy, D53%< 24 Gy
Evidencia: NRG GU005, PACE-B(18) y MSKCC(2) Phase I-II	
https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(18)34227-5/pdf https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03367702	

3. Dosis: 36 Gy/6 fx una fracción por semana 3DC/IMRT/SBRT
Constraints OARs: - Rectum V50 <33.3 Gy, V60 <27.8 Gy V80% <16.7Gy - Bladder V25% <33.3 Gy V50<27.8 Gy
Evidence: STAMPEDE trial (5)
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269599/

Esquema	Dosis/Fracción	Riesgo					Postoperatorio
		Bajo	Intermedio	Alto	N1	M1 bajo vol HSPC	
Hipofrac. moderado	60Gy / 20 fx (diario)(4,16)	✓	✓	✓	✓	✓	
	52.5Gy / 20fx (diario)(17)						✓
Hipofrac. extremo	42.7 Gy / 7fx (alternos)(3)	✓	✓	✓			
	36.25-40 Gy / 5 fx (alternos)(2,18)	✓	✓	✓			
	36 Gy / 6 fx (1 fx por semana)					✓	
Braquiterapia	Monoterapia LDR 145Gy HDR 13.5 Gy x 2	✓	✓				
	Combinación LDR 110 Gy HDR 15Gy		✓	✓			

Advertencia: No es prudente poner en marcha esquemas de hipofraccionamiento extremo en centros sin experiencia previa, o en los que no se pueda asegurar una alta conformación del tratamiento y de la precisión en su administración. Es necesario tener capacidad técnica para administrar tratamientos de alta conformación (IMRT, VMAT...) y con técnicas de RT guiada por la imagen de alta calidad (marcadores fiduciales, CBCT...). Sirva como guía las recomendaciones ESTRO-ACROP de RT guiada por la imagen en cáncer de próstata localizado(19).

Tratamiento Radioterapia Ca próstata CoV 2 (-)

Riesgo muy bajo, bajo o intermedio favorable

1. Vigilancia activa
2. Diferir tratamiento RT (3-12 meses)
3. RT Hipofraccionada*
4. Hipo fraccionamiento extremo – SBRT*
5. Braquiterapia&

Riesgo intermedio desfavorable y alto/muy alto

1. Iniciar hormonoterapia** neo 2-6 meses pre RT ***
2. RT hipofraccionada#
3. SBRT casos seleccionados

Post-prostatectomía

1. Preferible RT rescate en recaída precoz o persistencia PSA
2. Hormonoterapia neo según recomendaciones
3. RT hipofraccionada

M1 baja carga tumoral OligoMts

1. RT hipofraccionada (hipofx extremo/moderado)*

Seguimientos Radioterapia Ca próstata CoV 2 (-)

1. Consultas no presenciales
2. PSA en centros/instalaciones con menor actividad
3. Diferir consultas si necesario según pronóstico aprox. 3-6 m

*Si experiencia previa y tecnología disponible

** Pacientes sin contraindicación ni rechazo. En caso contrario consensuar inicio RT con paciente

*** Duración recomendada según riesgo y evidencia. No prolongar fuera de indicación

& Empleo muy selectivo/limitado

Empleo razonable y selectivo de RMP, espaciadores y fiduciales

Referencias

1. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335–7.
2. Zelefsky MJ, Kollmeier M, McBride S, Varghese M, Mychalczak B, Gewanter R, et al. Five-Year Outcomes of a Phase 1 Dose-Escalation Study Using Stereotactic Body Radiosurgery for Patients With Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2019 May;104(1):42–9.
3. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10196):385–95.
4. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016 Aug;17(8):1047–60.
5. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2018 Dec;392(10162):2353–66.
6. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 13;375(15):1415–24.
7. Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, Alvarez A, Gonzalez San Segundo C, Cabeza Rodríguez MA, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):320–7.
8. Abdollah F, Dalela D, Sood A, Keeley J, Alanee S, Briganti A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol*. 2018 Sep;74(3):253–6.
9. Lieng H, Kneebone A, Hayden AJ, Christie DRH, Davis BJ, Eade TN, et al. Radiotherapy for node-positive prostate cancer: 2019 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary group. *Radiother Oncol*. 2019 Nov;140:68–75.
10. Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(4):362–8.

11. Nagore G, Lopez Guerra JL, Krumina E, Lagos M, Ovalles B, Miró A, et al. High dose rate brachytherapy for prostate cancer: A prospective toxicity evaluation of a one day schedule including two 13.5 Gy fractions. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2018 May;127(2):219–24.
12. Morton G. The best method for dose escalation: Prostate brachytherapy. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. 2012 Jun;6(3):196–8.
13. Gonzalez-San Segundo C, Couñago F, Gomez-Iturriaga A. Androgen Deprivation Therapy and Salvage Radiotherapy: Are We Missing Something? *Eur Urol*. 2019 Aug;76(2):260–1.
14. Chow R, Hoskin P, Hollenberg D, Lam M, Dennis K, Lutz S, et al. Efficacy of single fraction conventional radiation therapy for painful uncomplicated bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2017 Apr;6(2):125–42.
15. Rades D, Huttenlocher S, Šegedin B, Perpar A, Conde AJ, Garcia R, et al. Single-Fraction Versus 5-Fraction Radiation Therapy for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression in Patients With Limited Survival Prognoses: Results of a Matched-Pair Analysis. *Int J Radiat Oncol*. 2015 Oct;93(2):368–72.
16. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 10;35(17):1884–90.
17. Chin S, Fatimilehin A, Walshaw R, Argarwal A, Mistry H, Elliott T, et al. Ten-Year Outcomes of Moderately Hypofractionated Salvage Postprostatectomy Radiation Therapy and External Validation of a Contemporary Multivariable Nomogram for Biochemical Failure. *Int J Radiat Oncol [Internet]*. 2020 Jan [cited 2020 Apr 6]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301620300675>
18. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2019 Nov;20(11):1531–43.
19. Ghadjjar P, Fiorino C, Munck Af Rosenschöld P, Pinkawa M, Zilli T, van der Heide UA. ESTRO ACROP consensus guideline on the use of image guided radiation therapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2019;141:5–13.