

GRUPO DE TUMORES UROLÓGICOS (URONCOR)

CLUB BIBLIOGRÁFICO

NOVIEMBRE 2025



Salvage metastasis-directed therapy versus elective nodal radiotherapy for oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (PEACE V-STORM): a phase 2, open-label, randomised controlled trial

Ost P, Siva S, Brabrand S, Dirix P, Liefhooghe N, Otte F-X, et al. Salvage metastasis-directed therapy versus elective nodal radiotherapy for oligorecurrent nodal prostate cancer metastases (PEACE V-STORM): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2025 May 5. doi: 10.1016/S1470-2045(25)00197-4.

Objetivo del artículo:

Evaluar, por primera vez en un ensayo clínico aleatorizado, la eficacia de la radioterapia ganglionar electiva (ENRT) frente a la terapia dirigida a metástasis (MDT), ambas combinadas con 6 meses de hormonoterapia, en pacientes con oligorecurrencia ganglionar pélvica tras tratamiento radical del cáncer de próstata. El objetivo primario fue la supervivencia libre de metástasis (MFS) a largo plazo, empleada como marcador subrogado de supervivencia global.

Material y métodos:

- Diseño: Ensayo fase 2, aleatorizado (1:1), abierto, multicéntrico (21 hospitales europeos y australianos).
- Población: 190 varones ≥18 años, ECOG 0-1, diagnóstico previo de adenocarcinoma prostático tratado con intención radical (prostatectomía o RT), con recaída bioquímica y oligorecurrencia ganglionar pélvica (≤ 5 ganglios positivos por PET-CT PSMA o colina). Se excluyeron pacientes con metástasis óseas, viscerales o supradiafragmáticas.
- Intervenciones:

- Grupo MDT: tratamiento dirigido únicamente a los ganglios positivos mediante radiocirugía estereotáctica (SBRT, 30 Gy/3 fracciones) o linfadenectomía de rescate (sLND).
- Grupo ENRT: irradiación ganglionar electiva a toda la pelvis (45 Gy/25 fracciones), con dosis escalada (boost) concomitante a los ganglios PET-positivos (65 Gy). Ambos brazos recibieron 6 meses de terapia de privación androgénica (ADT). En los pacientes con factores de alto riesgo patológico (pT3/pT4, márgenes quirúrgicos positivos o Gleason ≥ 8) se recomendó añadir radioterapia sobre el lecho prostático.
- Objetivo primario: Supervivencia libre de metástasis (MFS), definida como aparición de enfermedad a distancia (PET-M1) o muerte por cualquier causa.
- Objetivos secundarios: Recurrencia bioquímica, recaída locorregional, tiempo libre de nueva ADT, toxicidad aguda (reportada previamente) y tardía (CTCAE v4.0).
- Mediana de seguimiento: 50 meses.

Resultados:

- Objetivo primario → MFS a 4 años
 - ENRT: 76% (IC 80%: 69–81)
 - MDT: 63% (IC 80%: 56–69)
 - HR 0,62 (IC 80%: 0,44–0,86); p = 0,063

Aunque la diferencia no alcanza significación estadística con un umbral convencional ($p < 0,05$), sí lo hace con respecto al umbral alfa predefinido en el protocolo del estudio ($\alpha = 0,20$), dado su diseño exploratorio de fase 2. El análisis por subgrupos reveló que el beneficio (MFS a los 4 años) de la ENRT frente a MDT fue evidente sólo en pacientes evaluados con PET-PSMA:

- PET-PSMA:
 - ENRT: 80,3%
 - MDT: 63,6%
 - HR: 0,48 (80% CI 0,32–0,72)
- PET-Colina:
 - ENRT: 55,4%
 - MDT: 61,1%
 - HR: 1,21 (80% CI 0,64–2,28)
- Otros objetivos secundarios a 4 años:
 - Supervivencia libre de recaída bioquímica: 57% ENRT vs 41% MDT ($p = 0,014$).
 - Supervivencia libre de recaída locorregional: 85% ENRT vs 62% MDT ($p = 0,0047$)
 - Tiempo libre de nueva ADT: 77% ENRT vs 60% MDT ($p = 0,049$)
- Toxicidad acumulada a 4 años (\geq grado 2, CTCAE v4.0):
 - Genitourinaria: 31% ENRT vs 28% MDT (NS)
 - Gastrointestinal: 9% ENRT vs 7% MDT (NS)

Ligera tendencia a mayor toxicidad en ENRT, especialmente si se incluyó próstata/lecho prostático en el volumen de irradiación (análisis post-hoc).

- Eventos adversos graves: No hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Los eventos adversos graves fueron infrecuentes y distribuidos de forma similar en ambos grupos de tratamiento.

Conclusiones:

Los resultados muestran que la radioterapia ganglionar electiva (ENRT), combinada con 6 meses de hormonoterapia, se asocia a un mejor control locorregional, mayor retraso en la necesidad de nueva ADT y una tendencia favorable en la supervivencia libre de metástasis, con un perfil de toxicidad aceptable. En ausencia de datos de fase 3, la ENRT podría considerarse una opción con potencial para convertirse en el estándar de tratamiento en este escenario clínico.

Comentario personal

Este ensayo representa un avance clave en el manejo de recurrencias ganglionares metacrónicas detectadas por PET, aportando el primer dato prospectivo aleatorizado en este contexto clínico, que compara directamente MDT vs ENRT.

Fortalezas del estudio

- Primer ensayo aleatorizado con poder comparativo en este escenario clínico.
- Diseño multicéntrico internacional con inclusión equilibrada de pacientes tratados inicialmente con cirugía o radioterapia.
- Cohorte bien definida, homogénea, estratificada por PET y por tipo de intervención en el brazo MDT (SBRT vs SLND).
- Objetivo primario (MFS), validado como subrogado de SG en este contexto.
- Seguimiento prolongado con evaluación detallada de toxicidades tardías.

Limitaciones relevantes

- Diseño abierto, lo que introduce posible sesgo en la evaluación subjetiva de toxicidad.
- Uso de alfa estadístico relajado (0,20). Limita la robustez estadística del objetivo primario, aunque se justifica por diseño fase 2.
- Ausencia de revisión central de imágenes PET con riesgo de variabilidad intercentros.
- Escasa representación del subgrupo tratado con linfadenectomía de rescate

- (sLND) lo que impide extraer conclusiones firmes sobre su eficacia.
- Proporción considerable de pacientes sin irradiación del lecho prostático pese a factores de alto riesgo, lo que podría haber influido en las tasas de recaída local, especialmente en el brazo MDT.

Aplicabilidad práctica

El PEACE V-STORM constituye un punto de inflexión en el tratamiento de las oligorecurencias ganglionares. Si bien la MDT (SBRT o sLND) ha sido ampliamente utilizada por su bajo perfil de toxicidad y facilidad logística, este estudio demuestra que:

- ENRT ofrece un beneficio clínicamente relevante, con mejor MFS, menos recaídas locorregionales y mayor tiempo libre de ADT.
- Este beneficio no se acompaña de un aumento significativo de toxicidad tardía.
- Además, el patrón de recaída tras MDT sugiere que la sensibilidad de la PSMA-PET no es suficiente para justificar una estrategia exclusivamente focal.

El beneficio de la radioterapia nodal electiva (ENRT) frente a MDT solo se observó en pacientes estudiados con PSMA PET/CT. En los evaluados con colina PET/CT, no se evidenció ventaja clara para ninguna estrategia, lo que apoya el uso del PET/CT PSMA en la estadificación.

No obstante, la MDT no debe descartarse. Puede ser una opción válida en subgrupos específicos, como pacientes con comorbilidades significativas, irradiación pélvica previa, volumen ganglionar muy limitado o necesidad de limitar toxicidad acumulada. En estos casos, la MDT puede considerarse razonable, especialmente si se planifica dentro de un enfoque de vigilancia estrecha y con posibilidad de tratamiento de rescate posterior.

En definitiva, este ensayo respalda la consolidación de la ENRT como una estrategia de tratamiento potencialmente estándar en este escenario, mientras se esperan los resultados de ensayos de fase 3 como POINTER-PC y GETUG-P12, que serán decisivos para redefinir las recomendaciones definitivas.



Dra. María Borrás Calbo

Oncología Radioterápica

Hospital Universitari i Politècnic La Fe

Dose-escalated Adaptive Radiotherapy for Bladder Cancer: Results of the Phase 2 RAIDER Randomised Controlled Trial

Robert Huddart, Shaista Hafeez, Clare Griffin, Ananya Choudhury, Farshad Foroudi, Isabel Syndikus, Benjamin Hindson, Amanda Webster, Helen McNair, Alison Birtle, Mohini Varughese, Ann Henry, Duncan B. McLaren, Omi Parikh, Ashok Nikapota, Colin Tang, Emma Patel, Elizabeth Miles, Karole Warren-Oseni, Tomas Kron, Courtney Hill, Lara Philipps, Catalina Vassallo-Bonner, Ka Ching Cheung, Hannah Gribble, Rebecca Lewis, Emma Hall. Dose-escalated Adaptive Radiotherapy for Bladder Cancer: Results of the Phase 2 RAIDER Randomised Controlled Trial. European Urology. 2025;87:60–70. doi:10.1016/j.eururo.2024.09.006.

El ensayo RAIDER valora la escalada de dosis de radioterapia en el cáncer de vejiga músculo-invasivo (MIBC) con el uso de radioterapia adaptativa.

Objetivos del artículo:

RAIDER es un ensayo clínico que valora la factibilidad de administrar radioterapia con escalada de dosis con una toxicidad aceptable.

El estudio se diseñó en dos etapas:

Etapa I – Viabilidad técnica de la escalada de dosis (objetivo técnico):

- o Determinar la proporción de pacientes tratados con DART (radioterapia adaptativa con escalada de dosis) que cumplen las restricciones obligatorias de dosis.

Etapa II – Seguridad clínica de la escalada de dosis (objetivo de toxicidad):

- o Evaluar la proporción de pacientes evaluables con toxicidad tardía \geq grado 3, según CTCAE v4.0, relacionada con radioterapia, que ocurriera entre 6 y 18 meses tras finalizar el tratamiento.
- o El ensayo fue diseñado para descartar una tasa de toxicidad superior al 20% en DART.

Material y métodos:

- o Se llevó a cabo en 46 hospitales en Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda.
- o Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:2 a tres grupos de tratamiento:

- WBRT (Whole Bladder Radiotherapy): radioterapia estándar a toda la vejiga (55 Gy/20 fracciones o 64 Gy/32 fracciones).
- SART (Standard Adaptive Radiotherapy): igual dosis que WBRT, pero con adaptativa diaria.
- DART (Dose-escalated Adaptive Radiotherapy): radioterapia adaptativa con escalada de dosis (60 Gy/20 fracciones o 70 Gy/32 fracciones).

Población

o Criterios de inclusión: carcinoma urotelial músculo-invasivo unifocal T2–T4aN0M0.

Procedimientos de tratamiento

Para los grupos SART y DART, se diseñaron tres planes de tratamiento por paciente de acuerdo al llenado de la vejiga (pequeña, mediana y grande).

Antes de cada fracción se realizaba un CBCT para visualizar tejidos blandos y seleccionar el plan más adecuado para la anatomía vesical del día.

Se fomentó el uso de radiosensibilización estándar concomitante.

Evaluaciones

- Toxicidad aguda: semanal durante el tratamiento, luego a las 6 y 10 semanas, y a los 3 meses.
- Toxicidad tardía: a los 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses.
- Control tumoral: cistoscopia a los 3 meses y seguimiento radiológico y endoscópico posterior.

- Calidad de vida: mediante cuestionarios validados (EQ5D-5L, KHQ, IBDQ, PRO-CTCAE).

Análisis estadístico

Se calculó un tamaño mínimo de 57 pacientes evaluables por grupo DART, con potencia del 80% y nivel de significación unilateral del 5%. Para los resultados oncológicos, las cohortes de fraccionamiento se combinaron y se utilizó un análisis por intención de tratar, aplicando el método de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank para comparaciones exploratorias (WBRT+SART vs DART). Se usaron modelos de regresión de Cox no ajustados y ajustados (por quimioterapia neoadyuvante y radiosensibilización). Un HR < 1 favorecía a DART.

Resultados

Población y tratamiento

- Se incluyeron 345 pacientes con carcinoma urotelial músculo-invasivo T2–T4a, reclutados entre octubre de 2015 y marzo de 2020.
- Distribución por cohortes: 163 pacientes en el esquema de 20 fracciones (20f) y 182 pacientes en el de 32 fracciones (32f).
- Aleatorización (1:1:2) en los grupos WBRT, SART y DART.
- La mediana de edad fue 72–73 años, con predominio masculino (~80%). El 46–52% recibió quimioterapia neoadyuvante y el 70–71% radiosensibilización concomitante.
- La mediana de seguimiento fue de 42,1 meses (20f) y 38,2 meses (32f).

Factibilidad técnica

- En el brazo DART, 86% (20f) y 90% (32f) de los pacientes cumplieron las restricciones obligatorias de dosis del plan mediano.
- El 70% requirió la utilización de los tres planes adaptativos (pequeño, mediano y grande), reflejando la variabilidad anatómica de la vejiga.

Toxicidad tardía

- En el grupo DART/20f: solo 1 paciente (1,7%) presentó toxicidad \geq grado 3 (urosepsis).
- En el grupo DART/32f: no se observaron casos de toxicidad \geq grado 3.

Resultados test calidad de vida

- Mejoría progresiva en cuestionarios de calidad de vida (EQ5D-5L, KHQ) hacia los 12 meses, con recuperación por encima de valores basales en muchos casos.
- La frecuencia de deposiciones empeoró transitoriamente, sin secuelas a largo plazo significativas.

Resultados oncológicos (cohortes combinadas, WBRT+SART vs DART)

- Control de la enfermedad locorregional a los 2 años: 74,0% para DART frente al 66% para WBRT+SART. Aunque no fue estadísticamente significativo ($HR = 0,80$, $p = 0,2$), los resultados son prometedores para los tratamientos con escalada de dosis.
- Supervivencia libre de eventos con vejiga intacta a los 2 años: 72% para DART frente al 67% para WBRT+SART ($p = 0,3$).

- Cistectomía de rescate: Solo 13 de 345 participantes (3,8%) tuvieron una cistectomía de rescate, principalmente debido a recurrencia de la enfermedad. Ninguna cistectomía se realizó por eventos adversos
- Supervivencia global a los 2 años: 80% para DART frente al 77% para WBRT+SART ($HR = 0,84$, $p = 0,4$). No se observaron diferencias significativas, pero los resultados son similares a los observados en las cohortes de cistectomía, lo que sugiere que la quimiorradioterapia puede lograr resultados de supervivencia equivalentes a la cirugía.
- Recurrencias nodales: 25 de 345 pacientes (7%) tuvieron una recurrencia nodal, siendo el primer evento en la supervivencia libre de eventos con vejiga intacta en 9 pacientes (2,6%).

Conclusiones

El ensayo clínico fase 2 RAIDER aporta evidencia robusta sobre la seguridad, viabilidad y potencial eficacia de la radioterapia adaptativa con escalada de dosis (DART) en pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo unifocal (T2–T4a).

Comentario personal

El ensayo RAIDER supone un hito en la evolución de la radioterapia para el cáncer de vejiga músculo-invasivo, ya que demuestra de forma clara que la radioterapia adaptativa con escalada de dosis (DART) es una estrategia segura, factible y reproducible en un contexto multicéntrico e internacional.

En conjunto, este estudio marca un punto de inflexión en las estrategias de preservación vesical, posicionando a DART como una alternativa robusta, bien tolerada y potencialmente equivalente a la cirugía radical, con la ventaja de mantener la función vesical y la calidad de vida.



Dra. Gloria Sánchez Naranjo

Oncología Radioterápica

Hospital Blua Sanitas Valdebebas

Two-fraction Versus Five-fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Intermediate-risk Prostate Cancer: The TOFFEE Meta-analysis of Individual Patient Data from Four Prospective Trials.

Udovicich C, Cheung P, Chu W, Chung H, Detsky J, Liu S, Morton G, Szumacher E, Tseng CL, Vesprini D, Ong WL, Kennedy T, Davidson M, Ravi A, McGuffin M, Zhang L, Mamedov A, Deabreu A, Kulasingham-Poon M, Loblaw A. Two-fraction Versus Five-fraction Stereotactic Body Radiotherapy for Intermediate-risk Prostate Cancer: The TOFFEE Meta-analysis of Individual Patient Data from Four Prospective Trials. Eur Urol Oncol. 2025 Jun;8(3):763-773. doi: 10.1016/j.euo.2024.12.015.

Objetivos del artículo:

Realizar un metaanálisis de datos individuales de pacientes de 4 ensayos prospectivos para evaluar eficacia y calidad de vida reportada por el paciente (QoL) entre la SBRT en 2-fx vs. SBRT 5-fx para el cáncer de próstata de riesgo intermedio.

Material y métodos:

Las fuentes de datos incluyeron cuatro ensayos prospectivos de radioterapia corporal estereotáctica (SBRT) para cáncer de próstata: PHART6 (NCT01146340), PATRIOT (NCT01423474), 2STAR (NCT02031328) y 2SMART (NCT03588819).

Resultados

De los 199 pacientes que cumplían criterios de inclusión, 143 (72%) estaban en el grupo de SBRT 5-fx y 56 (28%) en el grupo de SBRT-2fx. En el grupo de SBRT-5fx, 45 pacientes (31%) presentaban cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable y 98 (69%) intermedio desfavorable. En el grupo de SBRT-2fx, 24 pacientes (43%) tenían cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable y 32 (57%) desfavorable ($p = 0.12$). La mediana de seguimiento fue de 9.4 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de recaída bioquímica, con una incidencia acumulada a 5 años del 3.6% (95%, IC 0–8.6%) en el grupo de SBRT-2fx y del 6.0% (95%, IC 1.8–10.2%) en el grupo de SBRT-5fx ($p = 0.73$). No se encontraron

diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de metástasis a distancia. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a toxicidad urinaria ni digestiva (QoL), tanto aguda como tardía. 8 pacientes (13%) en el grupo de SBRT-2fx y 12 (8%) en el grupo de SBRT-5fx recibieron tratamiento de deprivación androgénica (ADT) ($p = 0.37$). Las limitaciones del análisis incluyen la comparación no aleatorizada.

Conclusiones

El metaanálisis TOFFEE es la primera comparación entre SBRT en 5 fracciones y en 2 fracciones para cáncer de próstata utilizando datos prospectivos. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia ni en la calidad de vida urinaria o intestinal (QoL), tanto en la fase aguda como tardía. Este metaanálisis de datos prospectivos respalda la necesidad de continuar investigando el uso de SBRT-2fx frente a SBRT-5fx en el cáncer de próstata de riesgo intermedio.

Comentario personal

Este metaanálisis es especialmente relevante en un momento en que la optimización de los esquemas de hipofraccionamiento sigue siendo un tema de debate en el tratamiento del cáncer de próstata. La ausencia de diferencias significativas en eficacia y calidad de vida entre la SBRT de 2 y 5 fracciones es alentadora, ya que podría suponer una simplificación importante en la logística del tratamiento, tanto para los pacientes como para los servicios de oncología radioterápica. Sin embargo, la principal limitación sigue siendo la ausencia de datos aleatorizados que refuerzen estos hallazgos. Además, sería interesante evaluar con mayor profundidad los perfiles de toxicidad específicos a largo plazo y el impacto económico asociado a ambos esquemas. En definitiva, el metaanálisis TOFFEE nos abre la puerta a una radioterapia más corta y aporta una evidencia que invita a seguir explorando esquemas de tratamiento ultrahipofraccionados para este grupo de pacientes.



Dra. Claudia Colom Pla

Oncología Radioterápica

Hospital Universitario Miguel Servet