

Proyecto de Investigación
Intervención: SBRT focal boost
Edición nº 5
Fecha 17-Mayo 2023

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

CÓDIGO DEL PROTOCOLO DEL PROMOTOR: *SBRT focal boost - SAFO*

VERSIÓN/FECHA: v. 5/ 17 Mayo-2023

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Radioterapia EStereotáxica Fraccionada (SBRT) Ablativa con Intensificación
FOcal de Dosis sobre Lesión Dominante en Cáncer de Próstata Localizado

Ref CElm.:5222

ClinicalTrials.gov ID: NCT05919524

IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR

Dra. Almudena Zapatero
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de la Princesa
Instituto Investigación Sanitaria IIS-IP
Diego de León 62, Madrid 28006
Email: almudena.zapatero@salud.madrid.org
Tel: 915202315

DATOS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL/COORDINADOR:

Dra. Almudena Zapatero
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario de la Princesa
Email: almudena.zapatero@salud.madrid.org
Tel: 915202315

RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA FRACCIONADA (SBRT) ABLATIVA CON INTENSIFICACIÓN FOCAL DE DOSIS SOBRE LESION DOMINANTE EN CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALIZADO

RESUMEN DEL PROTOCOLO

Título del estudio	Radioterapia Estereotáxica Fraccionada (SBRT) Ablativa Con Intensificación Focal De Dosis sobre Lesión Dominante En Cáncer De Próstata Localizado
CODIGO	SBRT focal boost - SAFO
Clasificación AEMPS	NA
Investigador(es) Principal(es)	Almudena Zapatero/Pablo Castro/María Roch
Centro(s)	Hospital Universitario de La Princesa
Nº EC HUP	5222
Objetivos	<u>Primario</u> • Valorar la respuesta tumoral local a la radioterapia mediante la determinación del fracaso bioquímico y Resonancia magnética prostática multiparamétrica (RMPmp) <u>Secundarios</u> • Determinar la incidencia de complicaciones urinarias y rectales agudas y tardías (escalas toxicidad RTOG/EORT y CTCAE v4.0) • Determinar el Impacto sobre la calidad de vida percibida por el paciente en los dominios urinario, digestivo y hormonal mediante el cuestionario EPIC corto y el IPSS • Evaluar toxicidad urinaria en relación con dosis uretral y de trigono vesical máxima con minimización de dosis (<i>uretra and bladder trigone sparing</i>) • Estimar y valorar la adecuación de los márgenes de seguridad del volumen de tratamiento, así como la posibilidad de reducir dichos márgenes para minimizar el riesgo de complicaciones • Comparación con una cohorte de pates incluidos en el ensayo Fase II de sobreimpresión focal mediante hipofraccionamiento moderado: CaP VMAT DIL (control bioquímico, radiológico y toxicidad)
Metodología	Estudio prospectivo fase II. Principales objetivos valorar control bioquímico y local mediante RMPmp y la toxicidad aguda y crónica del tratamiento con SBRT de próstata con intensificación focal de dosis en lesión dominante. Esquema de tratamiento: 35-36.25 Gy sobre toda la próstata y 45-50 Gy sobre el nódulo dominante en 5 sesiones a administrar a días alternos, (máximo 3 días por semana). El tratamiento son supresión androgénica se administrará según indicaciones establecidas
Número de pacientes	27

Inclusion criteria	• Adenocarcinoma de próstata • Cáncer de próstata de Riesgo intermedio y alto según criterios NCCN 2023 • Estadío T2 –T3 con nódulo dominante visible (lesión índice) en RMPmp • ECOG 0-1 • Volumen de próstata deseable (no mandatorio) < 80 cc o >80 cc si función urinaria conservada y dosimétricamente viable • IPSS≤18 • No adenopatías patológicas por CT/ MRI. • No metástasis a distancia. • Posibilidad de utilizar análogo de LH-RH según factores de riesgo. • Consentimiento informado. • Paciente evaluado previamente por comité multidisciplinaria del Hospital.
Criterios de exclusión	• Prostatitis previa no resuelta, estenosis uretral sintomática • Prótesis de cadera bilateral • T3b-4 ó N1 por RMP. • M1 • Cirugía previa a nivel de próstata.(RTU < 6 meses)
Tratamiento	Dosis total 36.25 Gy sobre toda la próstata y hasta 50 Gy sobre el nódulo dominante en 5 sesiones a administrar a días alternos, (máximo 3 días por semana) mediante tecnología radioterapia estereotáxica fraccionada con VMAT. • Se emplearán criterios dosimétricos más restrictivos con el objetivo de minimizar la dosis en uretra prostática y trigono vesical y disminuir así el riesgo de complicaciones urinarias secundarias comparado con tratamientos previos (diseño de isotoxicidad): Ensayo CaP-VMAT-DIL
Criterios de evaluacion	• Fracaso bioquímico mediante criterios de Phoenix (nadir +2. El PSA se determinará a los 3, 6 12 meses y semestralmente después hasta los 4 años. A partir de los 4 años se determinará anualmente. • El control local se determinará mediante RMP post tratamiento (6-12 m). En caso de respuesta parcial o persistencia se repetirá a los 3-6 meses según criterio clínico. • La toxicidad se evaluará en cada revisión después del tratamiento mediante (CTAE v5.0/ EORTC-TOG). • El impacto sobre la calidad de vida se evaluará mediante cuestionarios validados EPIC y IPSS basales, a los 3, 6 meses y posteriormente anuales.
Sub-proyectomolecular	Los pacientes de este estudio serán incluidos de forma prospectiva (previo cribado y firma de CI) en el Proyecto BIOMARCADORES ASOCIADOS AL HUÉSPED EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTI-COHORTE EN 3 ETAPAS (IP: Nuria Romero La Orden), en el que el IP de SAFO, participa como colaborador

RADIOTERAPIA ESTEROTÁXICA FRACCIONADA (SBRT) ABLATIVA CON INTENSIFICACION FOCAL DE DOSIS EN LESION DOMINANTE PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PROSTATA LOCALIZADO (SAFO)
--

Investigadores Hospital Universitario de la Princesa

Almudena Zapatero (IP -Coordinador)
Servicio de Oncología Radioterápica

Pablo Castro (Colaborador- Coordinador)
Sección de Radiofísica

María Roch (Colaborador- Coordinador)
Sección de Radiofísica

Pablo Rodríguez Carnero (Colaborador)
Servicio de Radiodiagnóstico

Lourdes el Campo del Val (Colaborador)
Servicio de Radiodiagnóstico

Sara Carroceda (Colaborador)
Servicio de Oncología Radioterápica

Alexandra Elena Stoica Rosciupchin (Colaborador)
Servicio de Oncología Radioterápica

David Hernández González Colaborador
Sección de Radiofísica

Sergio Honorato Hernández Colaborador
Sección de Radiofísica

María Teresa Murillo (colaborador)
Servicio de Oncología Radioterápica

Leopoldo Cogorno (colaborador)
Servicio de Urología

Carlos Olivier (colaborador)
Servicio de Urología

Investigadores colaboradores del Hospital de Cruces Bilbao

Alfonso Gómez Iturriata (IP local)
Servicio de Oncología Radioterápica

David Büchser García (colaborador)
Servicio de Oncología Radioterápica

Período del Proyecto

El presente estudio tendrá una duración total de 3 años: 24 meses de inclusión y 12 meses de seguimiento, ampliables a 5 años

Hipótesis de Trabajo

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad multifocal y en la actualidad los tratamientos convencionales (cirugía o radioterapia) van dirigidos a tratar toda la glándula. Sin embargo, existe evidencia procedente de estudios histopatológicos validados sobre CaP que confirman la existencia de un foco tumoral dominante o lesión dominante dentro de la glándula (en hasta un 70% de los pacientes) que puede ser el foco determinante de la agresividad del tumoral y por lo tanto el origen subyacente de la recidiva post-tratamiento. Además, estudios recientes (*FLAME trial and SHARP consortium*) han confirmado una relación dosis respuesta, con mejor control bioquímico con sobreimpresión focal de dosis de irradiación.

La hipótesis de este proyecto es que en cáncer de próstata localizado la intensificación focal de la dosis de radiación al nódulo dominante intraprostático identificado en RMPmpl, administrada mediante tecnología de SBRT y con minimización de dosis en uretra prostática y trigono vesical, conduciría a una mayor probabilidad de control local sin un aumento significativo de la toxicidad con respecto a la práctica clínica habitual y en un tiempo menor de tratamiento (5 sesiones).

Los pacientes de este estudio serán incluidos de forma prospectiva (previo cribado y firma de CI) en el Proyecto BIOMARCADORES ASOCIADOS AL HUÉSPED EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTI-COHORTE EN 3 ETAPAS (IP: Nuria Romero La Orden), en el que el IP de SAFO, participa como colaborador

Objetivos

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia y seguridad de la implantación de un programa de “SBRT con Intensificación focal de dosis en nódulo dominante guiada por imagen” con preservación de uretra y trigono vesical en varones con CaP localizado de riesgo intermedio y alto (criterios NCCN) susceptibles de recibir tratamiento radioterápico en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUP.

✓ **Objetivo Primario:**

- Aumentar el control bioquímico y local de pacientes con CaP localizado de riesgo intermedio y alto

✓ **Objetivos secundarios**

- ✓ Mantener o disminuir la incidencia de complicaciones urinarias y rectales agudas y tardías (escalas toxicidad RTOG/EORTCy CTCAE v5.0)
- Determinar el Impacto sobre la calidad de vida percibida por el paciente en los dominios urinario, digestivo y hormonal mediante el cuestionario EPIC corto y el IPSS
- Evaluar la potencial mejora de la toxicidad urinaria en relación con dosis uretral y de trigono vesical máxima
- Estimar y valorar la adecuación de los márgenes de seguridad del volumen de tratamiento, así como la posibilidad de reducir dichos márgenes para minimizar el riesgo de complicaciones
- Comparación con una cohorte de pacientes incluido en el ensayo Fase II de sobreimpresión focal mediante hipofraccionamiento moderado: CaP VMAT DIL

Diseño y Población del Estudio y Metodología

Se trata de un estudio prospectivo de brazo único, fase II (*proof of concept trial/prueba de*

concepto) que estudia la eficacia y seguridad de la intensificación de dosis focal de radiación sobre nódulo dominante intra-prostático identificados en resonancia magnética prostática multiparamétrica (mpMRI) y con protección parcial de uretra prostática y trigono vesical, como parte integral del tratamiento radioterápico mediante tecnología SBRT utilizado en la práctica clínica habitual.

Está previsto incluir 27 pacientes con CaP localizado de riesgo intermedio y alto “favorables” según criterios de NCCN 2023, con nódulo índice identificable en RMPmp, haciendo un análisis preliminar en los 5 primeros casos. Para ello se valorará la toxicidad aguda urinaria y rectal como variable subrogada de toxicidad tardía.

Una vez diagnosticados y estadificados los pacientes (con inclusión mandatoria de RMPmp para estadificación loco regional y como control basal para identificación de lesión índice) y previa obtención del consentimiento informado, se procederá a la colocación de 3-4 marcadores fiduciales de oro intraprostáticos y opcionalmente, en el mismo acto, espaciadores recto-prostáticos.

Las imágenes obtenidas en la MpMRI son el sustrato para inclusión del paciente en el estudio y sirven de base de referencia para la ulterior definición de los volúmenes de tratamiento (glándula prostática y nódulo dominante) en la planificación de tratamiento. Entre 10 y 15 días tras la inserción de semillas o marcadores de oro intraprostáticos (y en su caso de espaciadores rectales), se procederá la realización del TC y RMP de planificación (secuencias ecogradiente, T2 y difusión) en la misma posición, mismo sistema de inmovilización mismas condiciones del tratamiento radioterápico. Posteriormente y previo registro-fusión de imágenes de la MpMRI con la tomografía computarizada (TC) de planificación se procederá a la definición de volúmenes de tratamiento y de órganos críticos y posterior planificación y cálculo dosimétrico.

Los marcadores fiduciales representan también la referencia para el control diario de movilidad (IGRT) durante el tratamiento radioterápico mediante tecnología Cone Beam CT que permitirá valorar los márgenes de seguridad del volumen de tratamiento.

Se evaluará las variables de estudio

- Previo al inicio de tratamiento
 - Biopsia prostática diagnóstica
 - Resonancia magnética prostática multiparamétrica (RMPmp)
 - Toxicidad y calidad de vida basal (escalas EORTC/RTOG, CTCAEs V5.0) y cuestionarios específicos validados (IPSS, EPIC short form)
 - PSA y testosterona
 - Durante la administración del tratamiento radioterápico y al finalizar el mismo se revisará la toxicidad (escalas EORTC/RTOG, CTCAEsV5.0)
- Seguimiento:
 - Visita clínica: Cada 3 meses, 6 meses y 12 meses el primer año, semestralmente después hasta los 4 años y con frecuencia anual posteriormente, salvo incidencias.
 - PSA y testosterona en cada visita clínica
 - Toxicidad (escalas EORTC/RTOG, CTCAEs) en cada visita de seguimiento
 - RMPmp a los 6 y/o 9-12 meses)

- Cuestionarios de calidad de vida (IPSS, EPIC) a los 3m, 6m, 12 meses y posteriormente anuales
- Biopsia prostática sólo cuando esté clínicamente indicada según práctica clínica habitual
- Variables dosimétricas de estudio
- Sub-proyecto de Biomarcadores

Los pacientes de este estudio serán incluidos de forma prospectiva (previo cribado y firma de CI) en el Proyecto BIOMARCADORES ASOCIADOS AL HUÉSPED EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTI-COHORTE EN 3 ETAPAS (IP: Nuria Romero La Orden), en el que el IP de SAFO, participa como colaborador

Cálculo tamaño muestral - Métodos Estadísticos

Planteamiento: Se desea demostrar que el porcentaje de éxitos (aumento del control local de la enfermedad) con la nueva técnica para el tratamiento del Ca próstata alcanzará el 85% siendo como mínimo del 65%.

Puesto que se trata de demostrar que la tasa de éxitos supera un límite inferior preestablecido, se trata de un estudio de no inferioridad, planteándose un análisis unilateral

Supuestos: la proporción de éxitos en la muestra será de 0,85

Cálculo: Utilizando niveles alfa y beta de 0,05 y 0,2 (potencia del contraste 0,8) y un contraste unilateral se requiere:

- Objetivo A: una muestra de 23 pacientes para demostrar que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la proporción de éxitos es mayor o igual que 0,50.
- Los cálculos se han realizado con el programa G*Power 3.1.

Conclusión: Se plantea que durante el periodo de reclutamiento, estimado en dos años, se alcanzará sobradamente el objetivo de reclutamiento A + 15% pérdidas: 27 pacientes. En función del tiempo requerido para cumplir el objetivo de reclutamiento A se decidirá sobre la posibilidad de ampliar el reclutamiento hasta alcanzar el objetivo de reclutamiento B.

Cronograma

#	TAREA	febrero-23	abril-23	junio-23	agosto-23	octubre-23	diciembre-23	febrero-24	abril-24	junio-24	agosto-24	octubre-24	diciembre-24	febrero-25	abril-25	junio-25	agosto-25	octubre-25	diciembre-25	febrero-26	abril-26	junio-26	agosto-26
1	Elaboración del protocolo																						
2	Coordinación de los Servicios																						
3	Presentación al CEIC																						
4	Reclutamiento de pacientes																						
5	Seguimiento de pacientes																						
6	Análisis estadístico																						
7	Presentación de resultados																						

CEIC que evalúa el estudio

CEIC del Hospital Universitario de La Princesa (HUP)

Código de protocolo

SBRT focal boost - SAFO

INDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO
3. OBJETIVOS
4. METODOLOGÍA- SELECCIÓN DE PACIENTES -TRATAMIENTO
5. CRITERIOS DE EVALUACION -VARIABLES DEL ESTUDIO
6. PROGRAMACIÓN DE VISITAS
7. TAMAÑO MUESTRAL
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
9. PLAN DE TRABAJO Y ADJUDICACIÓN TAREAS
10. CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ETICOS
11. ORGANIGRAMA
12. APÉNDICES
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INTRODUCCION

1.1. Antecedentes y Justificación

El Carcinoma de Próstata es, en España y Europa, el tumor más frecuente entre los varones. En nuestro país, la tasa de incidencia ajustada a la población mundial varía por regiones, estando entre el 44,1 por 100.000 en Granada y el 73,8 por 100.000 en el País Vasco (1). A pesar de tener tasas de curación elevadas, es la segunda causa de muerte cáncer específica en países occidentales (2).

El cáncer de próstata (CaP) es una enfermedad multi-focal y en la actualidad los tratamientos convencionales (cirugía o radioterapia) van dirigidos a tratar toda la glándula. Sin embargo, existe evidencia procedente de estudios histopatológicos validados sobre CaP que confirman la existencia de un foco tumoral dominante o lesión dominante dentro de la glándula (en hasta un 70% de los pacientes) que puede ser el núcleo/foco determinante de la agresividad del tumoral y por lo tanto el origen o causa subyacente de la recidiva post-tratamiento.

Los avances en imagen diagnóstica con PET PSMA y con Resonancia Magnética Prostática multiparamétrica (MpMRI) han mostrado resultados prometedores en la identificación de estas lesiones focales, y los avances tecnológicos en Radioterapia de alta precisión (radioterapia de intensidad modulada volumétrica con arco y guiada por imagen –VMAT-IGRT-) han permitido la implementación en la práctica clínica habitual de procedimientos de intensificación de dosis de forma segura y eficiente. Ya que conocemos que existe una relación dosis-respuesta en el tratamiento radioterápico del cáncer de próstata, una intensificación focal de dosis conduciría hipotéticamente a un mayor control local de la enfermedad sin aumento significativo de la toxicidad asociada urinaria o rectal. Simultáneamente, la implementación de protocolos de minimización de dosis en órganos adyacentes (y más específicamente, en uretra, trigono vesical y recto) permitiría a la vez reducir la incidencia de complicaciones asociadas.

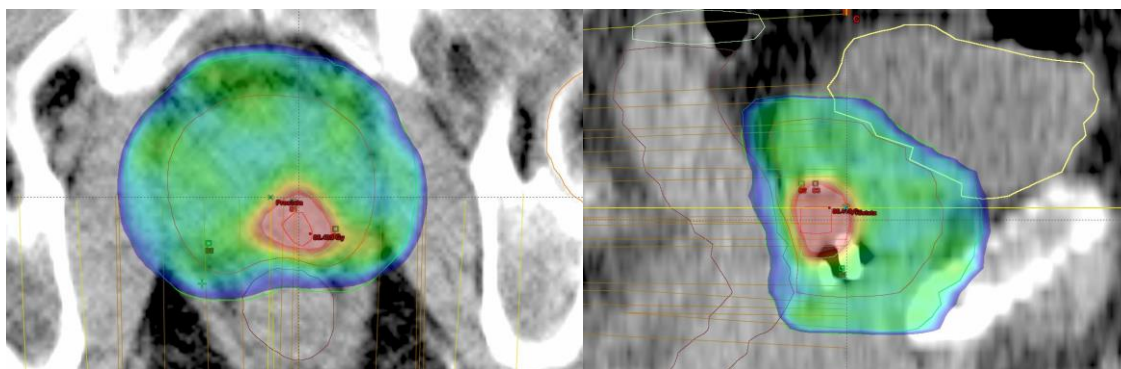
La correcta identificación de estas lesiones dominantes junto con la intensificación de dosis a dicho volumen tumoral focal, es la base para el desarrollo de esquemas de tratamiento denominados intensificación focal o “focal boost”.

Los resultados del ensayo fase II de este grupo, titulado “Hipofraccionamiento Moderado Con Intensificación De Dosis De Radioterapia En Lesión Dominante Intraprostática”, Ref.: CaP-HIPOFX-BOOST-DIL ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03030625, han sido publicados en forma de *abstract* en Int J Radiat Oncol Biol Phys 2021 (ref) y en artículo original en Br J Radiology 2021 ([https:// doi. org/ 10. 1259/ bjr. 20210683](https://doi.org/10.1259/bjr.20210683)). Los datos preliminares confirman la hipótesis de trabajo: que el tratamiento con radioterapia hipofraccionada con intensificación focal de dosis guiada mediante RMP se asocia con una respuesta excelente no solo biológica sino también anatómica y funcional (100% de remisiones completas a 12 meses en RMPmp) con un perfil de toxicidad aceptable y una buena calidad de vida. (REF 15-16).

Los resultados del ensayo fase III FLAME (REF 12) con intensificación focal de dosis con esquema hipofraccionado moderado, publicados recientemente, han demostrado un beneficio significativo en control bioquímico como en la reducción de metástasis a distancia, con similar toxicidad y mantenimiento de calidad de vida, demostrando esta relación dosis respuesta del tratamiento con radioterapia en cáncer de próstata.

En la última década y coincidiendo con la implementación clínica de los avances tecnológicos, ha surgido de forma paralela, un renovado interés en el empleo de hipofraccionamiento extremo empleando técnicas de RT estereotáxica fraccionada (SBRT por sus siglas en inglés). La reducción del número de fracciones, aunque implique tecnología más compleja y consuma más tiempo por fracción, por la necesidad de mayor número de verificaciones del proceso, es un avance importante para la calidad de vida de los pacientes, al disminuir su número de visitas hospitalarias. En una sociedad en la que la rapidez de la respuesta y la solución rápida de los problemas cada vez más valorada por los ciudadanos, la investigación en Oncología Radioterápica ha buscado reducir los tratamientos estándar del cáncer de próstata de 38-41 sesiones, es decir dos meses de duración, a un número más reducido de sesiones con los esquemas de hipofraccionamiento moderado (administrados en 20-25 fracciones), considerado ya un abordaje estándar en la práctica habitual. En esta línea de reducción del número de fracciones se ha llegado a propuestas en la que se busca un hipofraccionamiento extremo de únicamente 5 fracciones.

La justificación para el empleo de fraccionamientos extremos está basada por un lado, en que es un modelo radiobiológico atractivo (datos publicados por Brenner y Hall que sugieren que el cáncer de próstata es altamente sensible a altas dosis por sesión); por otro, a que es un modelo terapéutico eficiente (tiempo reducido de tratamiento, mayor calidad de vida para el paciente con menos traslados y con un menor coste económico asociado); y finalmente, porque en la actualidad se dispone de la tecnología de alta precisión para la administración de tratamiento, control diario de calidad y con superior eficiencia (tiempos de tratamientos más cortos para cada sesión).



La evidencia clínica disponible procede de una revisión sistemática y meta-análisis de más de 6000 pacientes incluidos en estudios prospectivos (Jackson et al IJROBP 2019) y de la publicación de 2 ensayos clínicos fase III (HYPO-RT-PC y PACE B, Lancet Oncology 2019, REF 10 and 19) que indican un control bioquímico excelente con una toxicidad aceptable y similar a otras técnicas normo-fraccionadas o de hipofraccionamiento moderado. Si bien la mayoría de la evidencia procede de ensayos y estudios que han incluido pacientes de riesgo bajo e intermedio, tanto el ensayo HYPO-RT-PC como el consorcio SHARP muestran resultados satisfactorios también en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

En base a estos datos, la siguiente generación de ensayos de SBRT se dirige a conseguir una intensificación de dosis sobre la lesión dominante o índice. Existen en la actualidad múltiples estudios prospectivos sobre la viabilidad de la intensificación focal con SBRT con datos preliminares muy prometedores. (HEAT, NRG-GU005, TROG 1801, HYPOFLAME I).

Este grupo ha puesto en marcha esta tecnología a lo largo del 2020 participando en un estudio prospectivo (PROSIR) de eficacia y seguridad en colaboración con el Hospital General Universitario de Valencia. Con un número de 30 pacientes tratados con SBRT a dosis intermedias/altas adaptadas al riesgo, los resultados preliminares muestran una excelente tolerancia, con un perfil de seguridad y toxicidad superponible a otras series y a esquemas de hipofraccionamiento moderado. Recientemente, un estudio combinado de 23 ensayos prospectivos ha documentado una estrecha relación entre la dosis máxima en uretra y el riesgo de complicaciones urinarias agudas y tardías.

Con estos antecedentes, este grupo plantea un paso más allá en los avances del tratamiento RT enfocado a mejorar la calidad de vida de los pacientes a la vez que se intenta aumentar el control local de la enfermedad, como potencial surrogado de supervivencia, aprovechando las ventajas de la SBRT (acortamiento del nº de sesiones a 5 en total) con la intensificación focal de dosis en el nódulo tumoral dominante, restringiendo el volumen y dosis de irradiación a tejidos sanos.

Finalmente, los pacientes de este estudio serán incluidos de forma prospectiva (previo cribado y firma de CI) en el Proyecto BIOMARCADORES ASOCIADOS AL HUÉSPED EN CÁNCER DE PRÓSTATA: ESTUDIO MULTI-COHORTE EN 3 ETAPAS (IP: Nuria Romero La Orden), en el que el IP de SAFO, participa como colaborador.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de este proyecto es que en cáncer de próstata localizado la intensificación focal de la dosis de radiación sobre el nódulo dominante intraprostático identificado en MpMRI, administrada mediante tecnología de SBRT y con preservación de uretra prostática, conduciría a una mayor probabilidad de control local sin un aumento significativo de la toxicidad con respecto a la práctica clínica habitual y en un tiempo menor de tratamiento (5 sesiones), con el consiguiente beneficio y conveniencia para el paciente (de ahorro de tiempo) y la Institución (lista de espera), suponiendo además una mejora en el acceso global de la radioterapia a los pacientes que no viven próximos al centro hospitalario.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia y seguridad de la implantación de un programa de “SBRT con Intensificación focal de dosis en nódulo dominante guiada por imagen” con preservación de uretra en varones con cáncer de próstata (CaP) localizado de riesgo intermedio y alto (criterios NCCN) susceptibles de recibir tratamiento radioterápico en el Servicio de Oncología Radioterápica del HUP.

✓ Objetivo Primario:

- Aumentar el control bioquímico y local de pacientes con CaP localizado de riesgo intermedio y alto

✓ **Objetivos secundarios**

- Mantener o disminuir la incidencia de complicaciones urinarias y rectales agudas y tardías (escalas toxicidad RTOG/EORT y CTCAE v 5.0)
- Determinar el Impacto sobre la calidad de vida percibida por el paciente en los dominios urinario, digestivo y hormonal mediante el cuestionario EPIC corto y el IPSS
- Evaluar la potencial mejora de la toxicidad urinaria en relación con dosis uretral y de trigono vesical máxima
- Estimar y valorar la adecuación de los márgenes de seguridad del volumen de tratamiento, así como la posibilidad de reducir dichos márgenes para minimizar el riesgo de complicaciones
- Comparación con una cohorte de pacientes incluido en el ensayo Fase II de sobreimpresión focal mediante hipofraccionamiento moderado: CaP VMAT DIL

□ **METODOLOGIA- SELECCIÓN DE PACIENTES -TRATAMIENTO**

3.1. Diseño Del Estudio

Se trata de un estudio prospectivo de brazo único, fase II (*proof of concept trial*/prueba de concepto) que estudia la eficacia (evaluadas mediante análisis de control local y bioquímico) y seguridad (toxicidad aguda y tardía urinaria y rectales mediante escalas y cuestionarios validados) de la intensificación focal de dosis de radiación sobre el nódulo dominante intra-prostático (lesión index) identificado en resonancia magnética prostática multiparamétrica (mpMRI), utilizando un esquema de radioterapia de fraccionamiento extremo (5 sesiones) mediante tecnología de SBRT (radioterapia estereotáxica –ablativa-fraccionada, por sus siglas en ingles) y con protección parcial de uretra y trigono vesical, como parte integral del tratamiento radioterápico utilizado en la práctica clínica habitual.

Está previsto incluir 27 pacientes con CaP localizado de riesgo intermedio y alto según criterios de NCCN (estadios T2-3a,N0 M0 y/o un factor (Grupo ISUP ≤ 4 ó PSA ≤ 30), haciendo un análisis preliminar en los 5 primeros casos. Para ello se valorará la toxicidad aguda urinaria y rectal como variable subrogada de toxicidad tardía.

Una vez diagnosticados mediante biopsia transrectal de próstata y estadificados los pacientes (con inclusión mandatoria de RMPmp para estadificación loco regional y como control basal para identificación de lesión índice) y previa obtención del consentimiento informado, se procederá a la colocación intraprostática de 3-4 marcadores fiduciales de oro y opcionalmente, en el mismo acto, espaciadores recto-prostáticos.

Las imágenes obtenidas en la MpMRI son el sustrato para inclusión del paciente en el estudio y sirven de base de referencia para la ulterior definición de los volúmenes de tratamiento (glándula prostática y nódulo dominante) en la planificación de tratamiento. Entre 10 y 15 días tras la inserción de semillas o marcadores de oro intraprostáticos (y en su caso de espaciadores rectales), se procederá la realización del TC y RMP de planificación (secuencias ecogradiante, T2 y difusión) en la misma posición, mismo sistema de inmovilización mismas condiciones del tratamiento radioterápico. Posteriormente y previo registro-fusión de imágenes de la MpMRI con la tomografía

computarizada (TC) de planificación se procederá a la definición de volúmenes de tratamiento y de órganos críticos y posterior planificación y cálculo dosimétrico

Los marcadores fiduciales representan también la referencia para el control diario de movilidad (IGRT) durante el tratamiento radioterápico mediante tecnología Cone Beam CT que permitirá valorar los márgenes de seguridad del volumen de tratamiento.

El control de calidad de la administración de tratamiento se realizará de forma protocolizada mediante tecnología de IGRT. Las imágenes adquiridas diariamente mediante CBCT pre-tratamiento y durante el tratamiento permitirán controlar y cuantificar las incertidumbres asociadas al posicionamiento. La localización se establecerá a través de los marcadores fiduciales intraprostáticos (semillas de oro).

Se evaluará la toxicidad y calidad de vida percibida por el paciente en los dominios urinario, digestivo y hormonal mediante las escalas de valoración específicas (EORTC/RTOG y CTCAEs) y mediante cuestionarios específicos validados (IPSS/EPIC short form) previo al tratamiento, y durante el seguimiento según pauta definida abajo. El control bioquímico se valorará mediante determinaciones de antígeno prostático específico (PSA). El control local se determinará mediante MpMRI (basal a los 6 - 12 meses). Se realizará biopsia prostática en los casos indicados clínicamente según práctica habitual.

3.2. Selección de pacientes

Participaran en el estudio un total de 27 pacientes (23 de cálculo muestral + un 15% de pérdidas) con diagnóstico histológico CaP y enfermedad de riesgo intermedio y alto según criterios (NCCN) que presenten una lesión dominante nódulo visible en RMP de diagnóstico.

○ Criterios de inclusión

- Varones > 18 años con diagnóstico histológico de adenocarcinoma de próstata
- Estadios clínicos cT2-T3 N0 M0 (*AJCC 8 th edition*) con nódulo dominante visible (lesión índice) en RMPmp
- ECOG 0-1
- Pacientes que acepten el tratamiento radical con SBRT y otorguen su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio
- Volumen de próstata deseable (no mandatorio) < 80 cc o >80 cc si función urinaria conservada y dosimétricamente viable
- IPSS≤18
- No adenopatías patológicas por CT/ MRI.
- No metástasis a distancia.
- Posibilidad de utilizar análogo de LH-RH según factores de riesgo.

○ Criterios de Exclusión

- Prostatitis previa no resulta, estenosis uretral sintomática
- Prótesis de cadera bilateral
- T3b-4 ó N1 por RMP
- M1
- Cirugía previa a nivel de próstata (RTU < 6 meses)
- T4

- Resección transuretral o cirugías prostáticas/vesicales previas en los últimos 6 meses (a valorar n°)
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo con Radioterapia pélvica
- Estenosis uretrales con o sin dilataciones previas en los últimos 6 meses
- Síndrome obstructivo moderado-severo (IPSS>20) no resuelto con medicación
- Antecedentes de instilaciones vesicales, tumores uroteliales en los últimos 3-6 meses
- Cualquier situación o estado del paciente que a juicio del investigador, desaconseje su participación en el estudio

3.3. Selección de Dosis y Esquema de Fraccionamiento

Para determinar los valores de dosis de prescripción y límites de dosis de los órganos de riesgo (recto, vejiga, cabezas femorales, sigma) se utiliza el modelo lineal-cuadrático descrito por la fórmula de la dosis biológica equivalente (DBE):

$$DBE = D \left(1 + \frac{d}{\alpha\beta} \right)$$

Donde D es la dosis prescrita y d es la dosis por fracción.

Se escoge un valor del parámetro α/β de 1.5 Gy para el tumor (26-28). Para el cálculo de los límites de dosis en los órganos de riesgo se ha tomado un valor para el parámetro α/β de 3 Gy.

4.4 Medidas de soporte

- Sistema Urinario:
 - ✓ Los medicamentos urinarios sintomáticos (por ejemplo, tamsulosina) están permitidos a discreción del especialista.
 - ✓ Vejiga: vejiga confortablemente llena durante la simulación y durante cada tratamiento.
 - ☐ Para ello debe estar dos horas antes de la hora de tratamiento sin tomar líquidos.
 - ☐ Cuando llegue al servicio de Oncología Radioterápica deberá ir al baño para orinar, aunque no tenga sensación.
 - ☐ Ingerir 500 de agua 30-60 minutos previamente al tratamiento o simulación.
- Intestino:
 - ✓ Dieta baja en gas y motilidad comenzando un día previo a la simulación y un día previo al tratamiento y durante todo el tratamiento. Tomar una cucharada sopera de leche de magnesia la noche anterior a la simulación y la noche antes de cada tratamiento. Además, un enema 2-3 horas antes de la simulación y de cada tratamiento.
 - ✓ Valorar Aero-red: 2 comprimido masticable después del desayuno, comida y cena.
 - ✓ Movicol o similar un sobre por la noche (1 hora después de cenar) la noche anterior a la realización del CT y RM y durante los días de tratamiento.

4.5 Planificación y administración de tratamiento

4.5.1 Simulación - localización:

- Posición de tratamiento: Decúbito supino con cuña de rodillas indexada a la mesa y los pies en el reposapiés; vejiga confortablemente llena; recto vacío.
- Se usarán marcadores fiduciales intraprostáticos (3-4 semillas de oro), para tracking que

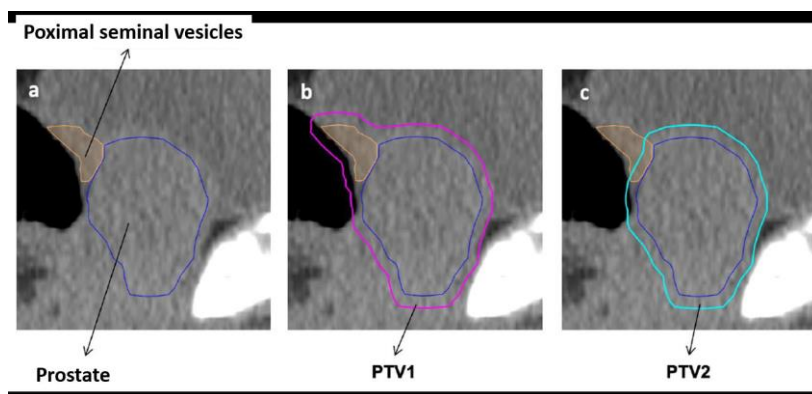
se colocarán 7-10 días antes del procedimiento de mpMRI y TC planificación para permitir que desaparezcan los cambios inflamatorios potencialmente distorsionadores. La colocación de las marcas fiduciales se realizará de tal manera que no queden en el mismo plano coronal ni axial para no se produzcan conflictos a la hora de su identificación en las imágenes 2D de RX. Está permitido el uso en casos seleccionados de espaciadores rectales.

- CT de planificación con *Scout-view* en la posición de tratamiento desde crestas ilíacas hasta periné, con los sistemas de inmovilización incorporados y con cortes axiales cada 2 mm. Se utilizará sonda vesical (para contorneo de uretra) en esta fase salvo casos especiales.
- Imágenes de Resonancia Magnética (MRI): Los pacientes serán inmovilizados de igual manera que en el TC y en las mismas condiciones de preparación de vejiga y recto. La toma de imágenes se hará lo más cercana posible en el tiempo al TC de planificación para minimizar cambios potenciales en la anatomía del paciente. Las secuencias necesarias son: una imagen potenciada en T2 y una imagen de difusión DW para la delimitación de la próstata, vesículas, uretra y trigono/cuello vesical, y una imagen eco gradiente GRE (*Gradient Recalled Echo*) para la identificación de los marcadores. El gap debe ser 0 y el FOV lo más pequeño posible compatible con englobar todos los órganos críticos.
- Registro/fusión basado en puntos entre el TC planificación y la RM prostática multiparamétrica (mpMRI) utilizando los marcadores fiduciales.
- Tatuajes de alineación.

4.5.2 Trazado de volúmenes:

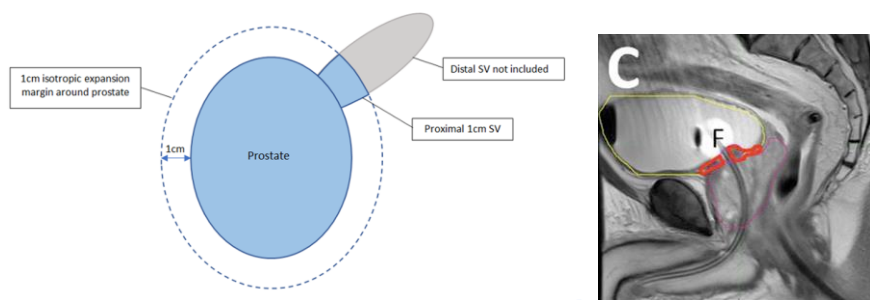
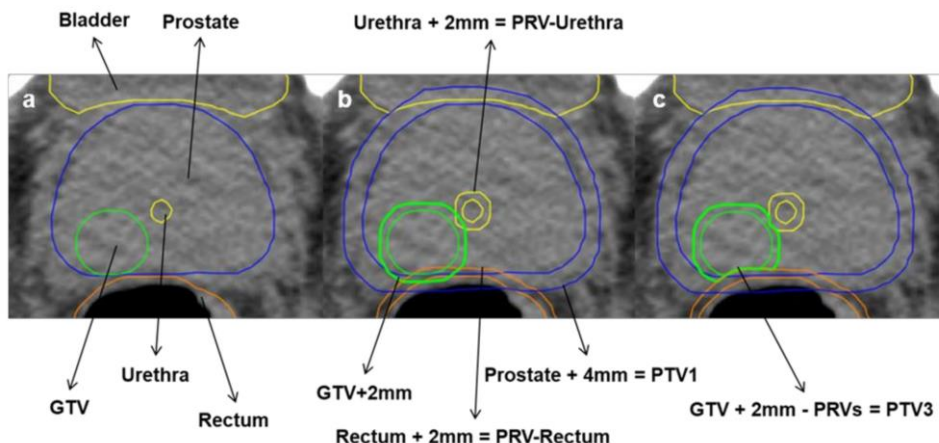
Se seguirán las guías publicadas por la ESTRO-ACRO 2018 (Salembier et al RO, 2018, ref 34).

- GTV1 (*Gross Tumor Volume*): La próstata será definida según su visualización en mpMRI.
- GTV2 (DIL): Lesión dominante definida mediante mpMRI (distancia mínima estimada a superficie rectal/uretra prostática deseablemente ≥ 3 mm).
- CTV1 (*Clinical Target Volume*): Incluye el GTV1 más las áreas con riesgo de enfermedad microscópica. Para los fines de este protocolo será la próstata + 1-2 cm (1/3-2/3 proximal) de vesículas seminales.
- CTV2=GTV2.
- En casos seleccionados se permitirá un PTV 3 intermedio excluyendo VVSS del esquema de dosis altas



- PTV1 (*Planning Target Volume*): se definirá como el CTV más un margen de 3 mm

posterior y 5 mm en todas las demás dimensiones. Para cumplir con las restricciones de dosis, si es necesario, el margen anterior se puede reducir a 3 mm.



- PTV2: Incluye GTV2 + 2-3 mm excepto en interfase GTV-Recto/Uretra=0 mm. No debe sobrepasar el overlap con recto o uretra o vejiga.
- Los órganos críticos incluyen vejiga, recto, sigma, uretra prostática, bulbo peneano, trigono vesical y cabezas femorales.
 - Los órganos de riesgo deben contornearse como órganos sólidos no como pared.
 - La vejiga ha de ser contorneada desde el ápex hasta la cúpula.
 - El recto ha de ser contorneado desde el ano (o desde el nivel de tuberosidades isquiáticas) y en una longitud de 15 cm máxima o hasta la flexura recto sigmoidea si se visualiza y se le dará un margen de 2 mm alrededor para definir el PRV RECTO
 - La uretra: se identificará en la imagen TC y/o RM y se le dará un margen de 1-2 mm alrededor para definir el PRV URETRA
 - El trigono vesical (cuello (si visible) se contorneará siguiendo guías publicadas por Zelefsky et al (Ref 37).

Table 4.4 Borders and landmarks for bladder neck contouring

Border	Landmark for contouring	Remark
Anterior	Anterior aspect of the prostate	
Posterior	Posterior aspect of the prostate	
Lateral	3–5 mm beyond the lateral aspect of the prostate	Commonly does not reach the lateral bladder wall proper
Superior	Include the entire bladder muscle layer	
Inferior	Above upper most prostate base cut	

- Las cabezas femorales han de dibujarse hasta el nivel de tuberosidades isquiáticas.
- El sigma ha de contornearse 1 cm por encima de PTV.
- Se añadirá un PRV de 1-2 mm para recto y uretra.

4.5.3 Planificación:

El tratamiento se administrará a los PTV mediante la técnica VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), con etapa previa de optimización inversa, a partir de dos arcos completos de 360°. Se llevará a cabo con energía sin filtro para acortar los tiempos de tratamiento lo máximo posible y se utilizará la energía más alta disponible, 10 FFF y tasa máxima, 2400UM/min. El plan de tratamiento para cada paciente ha de basarse en el análisis volumétrico de la dosis, incluyendo Histogramas Dosis Volumen (HDV) tanto del PTV como de los órganos críticos.

4.5.4 Prescripción de dosis PTV:

- PTV1: 36.25 Gy en 5 sesiones de 7.25 Gy (EQD2 de 85 Gy con alfa/beta 1.5). A días alternos, pudiendo valorarse sesiones semanales en casos de función urinaria límite?
- PTV2: Sobreimpresión focal simultánea “isotóxica” de hasta 50 Gy en 5 sesiones, priorizando los criterios de restricción en órganos críticos en todo momento.

4.5.5 Propuesta dosis limitantes OCs:

Órgano	PROPUESTA DE CONSTRAINTS PROSIR/ PACE	
PTV1	Dosis mínima recibida por el 98% del PTV (D98%)	> 95% (34.44Gy)
CTV1 - PRV Uretra	Dosis mínima recibida por el 98% del CTV (D98%)	> 95% (34.44Gy)
	Dosis mínima recibida por el 95% del CTV (D95%)	> 100% (36.25Gy)
PTV2	V95% (47.5Gy)	> 95%
	V105% (52.5Gy)	< 5%
Recto	Dosis máxima puntual (0.03cc)	≤ 39Gy
	Dosis media	≤ 18.1Gy
	V18Gy	≤ 50%
	V29Gy	≤ 20%

	<u>V36Gy</u>	<u>< 1cc (alternativa 2cc)</u>
PRV Recto	Dosis máxima puntual (0.03cc)	<u>≤ 41Gy</u>
Vejiga	Dosis máxima puntual (0.03cc)	≤ 39Gy
	V18.1Gy	≤ 40%
	V36Gy	≤ 10%
	<u>V37Gy</u>	<u>< 5cc (alternativa 10cc)</u>
PRV Uretra	Dosis máxima puntual (0.03cc)	≤ 35.25Gy (alternativa 36.25Gy)
Uretra bulbar	Dosis máxima (1cc)	≤ 40Gy
Trígono/cuello vesical	Dosis máxima puntual (0.1cc)	≤ 38Gy
Sigma / Intestino	V20Gy	< 1%
Bulbo pene	Dosis máxima puntual (0.03cc)	< 40Gy
	V21.6Gy	< 3cc
Cabeza femoral	V14.5Gy	≤ 5%
	Dosis máxima puntual (0.03cc)	< 32.4Gy

4.5.6 Control de calidad físico:

- Previamente a la puesta en marcha para uso clínico de la técnica se ha realizado un protocolo de aceptación de la tecnología VMAT, validación del cálculo del planificador tanto del módulo de planificación inversa como del cálculo de dosis, así como puesta a punto del procedimiento de control de calidad. En relación a los controles de calidad diarios de la unidad de tratamiento previamente al inicio de los mismos, de forma diaria y como parte del protocolo de controles programados, se realiza un control de MLC en modo dinámico con un patrón de líneas para verificar la estabilidad en el posicionamiento de las láminas. El software Suncheck analiza la exactitud del posicionamiento. La tolerancia en los errores de posicionamiento es 0.3mm. También se realiza de forma diaria una verificación de la posición del isocentro del sistema de imagen de kV OBI (On-Board Imager) mediante el dispositivo MPC (Machina Performance Check).
- A través de la plataforma Suncheck se realizará, previamente al tratamiento, un cálculo alternativo a la distribución de dosis proporcionada por el planificador. La discrepancia en la dosis puntual no debe de superar el 3%. Además, en la comparación entre distribuciones de dosis debe de verificarse que el 95% de los puntos analizados cumplen con el criterio gamma 3%/3mm menor que 1. Para las estructuras tipo target/PTV debe de cumplir el mismo criterio.
- Adicionalmente, se verificará que la máquina imparte el tratamiento correctamente y que las distribuciones de dosis son equivalentes a las calculadas por el planificador. Esta verificación se realiza con la matriz de detectores de alta resolución SRS Mapcheck introducido en el maniquí Stereophan. Se verificará la coincidencia entre la distribución calculada por el planificador sobre el maniquí y la administrada mediante el software SNC Patient. Para ello, el 95% de los puntos analizados deben cumplir con el criterio gamma 3%/1mm. Se valorará también el resultado del análisis gamma 2%/1mm.

En el caso de que alguno de estos criterios se supere, se estudiará el caso de forma individual evaluando las causas y el posible impacto clínico para determinar si se continua con el procedimiento o se toman acciones correctoras como cambio de diseño de planificación,

revisión del procedimiento metrológico, realización de dosimetría física con procedimiento distinto o acciones relativas a la unidad de tratamiento o al planificador.

En caso de que el diseño del tratamiento con la técnica aquí descrita cumpla con todos los criterios de cobertura de PTV y restricción en OAR, el plan de tratamiento se considera adecuado y por tanto se aprueba automáticamente.

En caso de no ser así se valorará individualmente por parte del Oncólogo Radioterapeuta y del Radio físico Hospitalario responsables las distintas opciones alternativas que fundamentalmente son:

- Modificación de PTV.
- Modificación de dosis a los distintos PTV.
- Recomendación de otras opciones al paciente.

4.5.7 Ejecución del tratamiento:

- El tratamiento se realiza con una técnica guiada por imagen con marcas fiduciales para la localización diaria de la próstata. En primer lugar, se adquirirá un CBCT para verificar el estado de recto y llenado de vejiga y situación de vesículas seminales. El registro debe hacerse a los marcadores fiduciales siempre y cuando la imagen no presente artefactos que lo impidan. Se aplicarán las correcciones "online" precisas en cada caso mediante desplazamientos y giros de mesa. A continuación, se realizarán placas ortogonales kV-MV con registro a marcadores para localizar la próstata de manera más precisa. Durante el tratamiento se llevará a cabo seguimiento en tiempo real de marcadores mediante adquisición de proyecciones de kV (ver anexo II).
- Uso de marcadores fiduciales: se utilizarán como marcadores fiduciales al menos 3 semillas de oro de longitud 5 mm y diámetro 1.2 mm. Se ha verificado que este tipo de marcadores proporcionan suficiente contraste en las imágenes suministradas por el sistema de IGRT disponible en el centro. En las imágenes de simulación debe de aplicarse el algoritmo de reconstrucción específico para evitar artefactos metálicos (SEMAR de Cannon).

5. CRITERIOS DE EVALUACION.VARIABLES DEL ESTUDIO

Se evaluará la calidad de vida percibida por el paciente en los dominios urinario, digestivo y hormonal mediante cuestionarios específicos validados (IPSS/VEPIC26) previo al tratamiento, al final del mismo y cada 6 meses hasta el final del estudio. El control bioquímico se valorará mediante determinaciones de antígeno prostático específico (PSA) y testosterona (basal, al final tratamiento, cada 6 meses). El control local se determinará mediante MpMRI (basal a los 3 meses y cada 6 meses) y mediante biopsias prostáticas a los 2 años de finalizar el tratamiento radioterápico

a. Objetivo principal ~~Variables principales~~

- Control bioquímico: Determinación de PSA. Definición de fracaso bioquímico según los criterios de Phoenix 2006 (nadir de PSA + 2 ng/ml)
- Control local morfológico y funcional: Mediante mpMRI a los 6 - 12 m post-tratamiento y siguiendo criterios del PCWG 3

b. Variables secundarias

- Toxicidad urinaria y rectal aguda y tardía: escalas de CTCAEs v 5.0 y RTOG/EORTC

- Toxicidad aguda: durante el tratamiento hasta 90 días después del fin de radioterapia
- Toxicidad tardía desde los 90 días después de finalizar el tratamiento radioterápico
- Calidad de vida: mediante cuestionarios específicos validados (IPSS/EPIC)
- Supervivencia libre de enfermedad (control bioquímico, local y a distancia):
- Dosimétricas, minimización dosis uretra/trígono y relación con complicaciones urinarias
-

6. PROGRAMACION DE VISITAS

- Previo al inicio de tratamiento
 - Biopsia prostática diagnóstica
 - mpMRI
 - Toxicidad y calidad de vida (escalas EORTC/RTOG, CTCAEs) y cuestionarios específicos validados (IPSS/EPIC)
 - PSA y testosterona
- Durante la administración del tratamiento radioterápico y al finalizar el mismo
 - Toxicidad y calidad de vida (escalas EORTC/RTOG, CTCAEs) y cuestionarios específicos validados (IPSS/EPIC)
- En seguimiento:
 - mpMRI (a los 6 y/o 12 meses)
 - Toxicidad y calidad de vida (escalas EORTC/RTOG, CTCAEs) y cuestionarios específicos validados (IPSS/EPIC), a los 3m, 6m y 12m y posteriormente anuales
 - PSA y testosterona, en cada visita (primeros dos años (cada 3-6mes) 3º y 4º años cada 6 meses y posteriormente anual
 - Biopsia prostática solo en casos clínicamente indicados según práctica clínica
- Descripción de variables de estudio: Edad, comorbilidades CV, comorbilidades GU y GI, IPSS y EPIC, fecha Dx histológico, estadio clínico TNM, Grupo de Gleason, nº biopsias positivas, iPSA, tipo y duración de hormonoterapia, dosis en próstata y variables dosimétricas, nadir de PSA y fecha, fracaso bioquímico según criterios de Phoenix y fecha, respuesta morfológica funcional en RNM a 6 y/o 12 meses y fecha, metástasis tipo y fecha, supervivencia y fecha, causa de muerte, toxicidad urinaria aguda y tardía (ítems específicos), toxicidad rectal aguda y tardía (ítems específicos), segundas neoplasias.

	Visita Screening	Durante el tratamiento SBRT	Fin de tratamiento SBRT	Año 1 Al mes y cada 3 meses	Año 2-3 Cada 6 meses	Fin estudio
Hª clínica y Examen físico	K	x	x	x	x	x
Consentimiento Informado	x					
Medicación concomitante	x	x	x	x	x	x
Analítica PSA/Testosterona	x			x	x	x
Registro de comorbilidades basales Urinarias, digestivas y CV	x					
Cuestionarios calidad de vida	x			x	X ^c	x
RMP mp	x			x ^a		
PET Cholina o PSMA en Alto riesgo	x			x ^b	x ^b	
Registro toxicidad CTCAE RTOG/EORTC	x			x	x	x
Consentimiento informado en ptes seleccionados Biomarcadores (opcional)	x ^d		x			

^a: RMPmp a los 6-9 meses y si no respuesta o parcial repetir a los 12 meses

^b:PET en progresión o dudas

^c: Cuestionarios: a los 3, 6 y 12 meses y luego anual

^d: CI según protocolo alto riesgo y con sus controles específicos

7. TAMAÑO MUESTRAL

Cálculo del tamaño muestral

- Planteamiento: Se desea demostrar que el porcentaje de éxitos (aumento del control local de la enfermedad) con la nueva técnica para el tratamiento del Ca. próstata alcanzará el 85% siendo como mínimo del 65%. Puesto que se trata de demostrar que la tasa de éxitos supera un límite inferior preestablecido, se trata de un estudio de no inferioridad, planteándose un análisis unilateral
- Supuestos: la proporción de éxitos en la muestra será de 0,85
- Cálculo: Utilizando niveles alfa y beta de 0,05 y 0,2 (potencia del contraste 0,8) y un contraste unilateral se requiere:
 - Objetivo A: una muestra de 23 pacientes para demostrar que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la proporción de éxitos es mayor o igual que 0,50.

Los cálculos se han realizado con el programa G*Power 3.1.

Conclusión: Se plantea que durante el periodo de reclutamiento, estimado en dos años, se alcanzará sobradamente el objetivo de reclutamiento A + un 15% de pérdidas: total 27

pacientes. En función del tiempo requerido para cumplir el objetivo de reclutamiento A se decidirá sobre la posibilidad de ampliar el reclutamiento hasta alcanzar el objetivo B de reclutamiento.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los criterios de valoración primarios son la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y el control local definido por RMPmp. El fracaso bioquímico se define de acuerdo con la definición de Phoenix (PSA >2 ng/mL por encima del nadir de PSA). En la valoración de control local, se define respuesta completa como la desaparición de todas las lesiones morfológicas y funcionales (PIRADS <3) en mpMRI de 6 a 9 meses después de la radioterapia.
- Los criterios de valoración secundarios incluyen la toxicidad urinaria y rectal, aguda y tardía y la evaluación de la calidad de vida. La toxicidad urinaria y rectal se calculará utilizando la toxicidad máxima registrada por paciente y fecha de aparición para el cálculo actuarial
- Se utilizarán estadísticas descriptivas para describir la frecuencia de los eventos mediante el programa de software estadístico SPSS- La significación estadística entre los grupos se determinará mediante medidas estándar: Para variables categóricas se empleará el test del chi² o exacta de Fisher y el test t, el análisis de varianza o la prueba de Mann-Whitney, según el tipo y la distribución de las variables, para evaluar las diferencias para datos continuos.
- Para la evaluación de calidad de vida (CdV) se analizarán los tres dominios de las puntuaciones y subpuntuaciones de EPIC e IPSS ([función/molestia] urinaria, [función/molestia] intestinal y [función/molestia] sexual) para estimar las diferencias en el cambio de la puntuación de CdV desde el valor inicial, ajustando según el valor inicial. Se considera clínicamente relevante (cambio leve) una disminución de >0,5 desviación estándar (DE) de los valores iniciales para cada puntaje de dominio. Un cambio > 1 (DE) de los valores basales se considerará moderadamente relevante (cambio moderado) y un cambio > 2 DE se considerará un cambio severo.
-

9. PLAN DE TRABAJO Y ADJUDICACIÓN TAREAS

Todos los investigadores firmarán un compromiso de participación en el estudio tras ser informados del contenido del protocolo del estudio. Los investigadores que accedan a participar en el estudio deberán incluir pacientes que cumplan los criterios de selección.

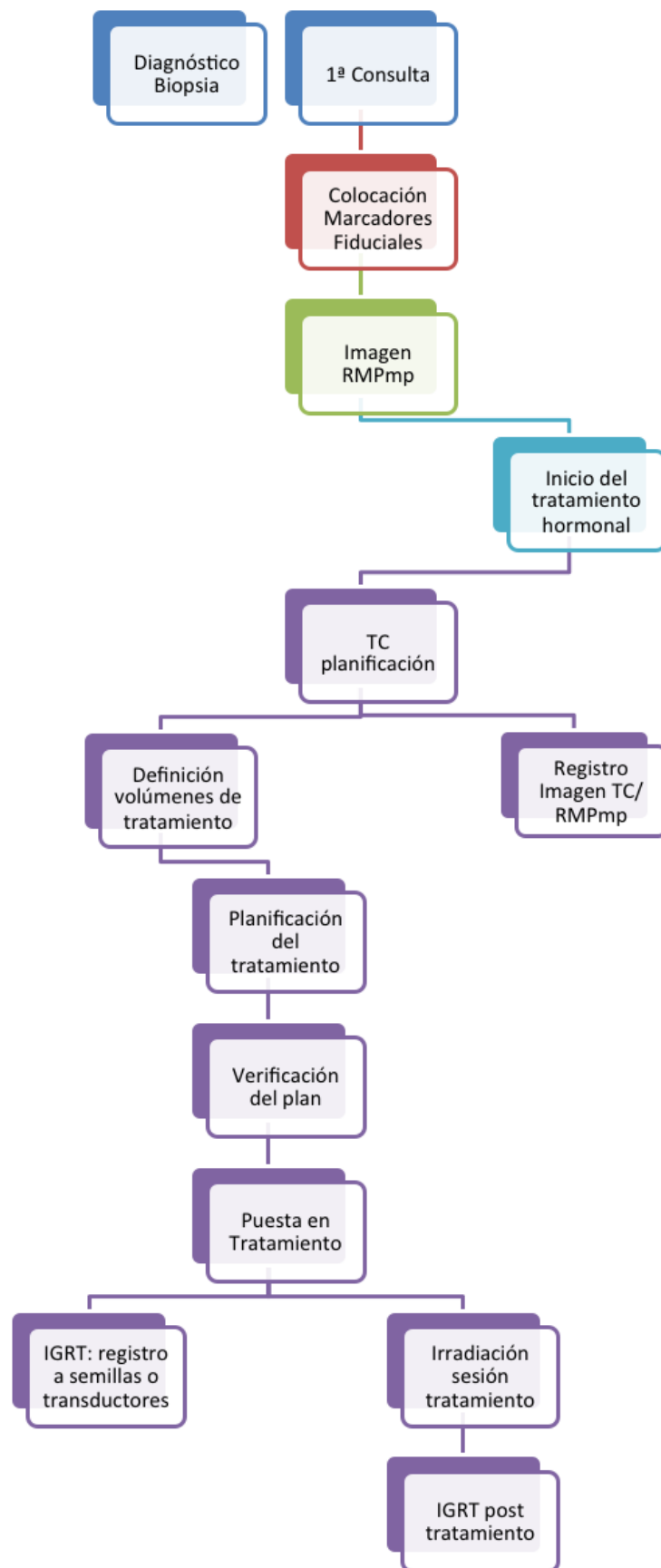
10. CONFIDENCIALIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

- El promotor y todos los investigadores aseguran el cumplimiento de la normativa de protección de privacidad de datos aplicable. Los datos se transmitirán únicamente en forma cifrada. La totalidad de la documentación que se ponga a disposición del promotor carecerá de datos que, por sí mismos o junto con otros del dominio público, puedan usarse para reidentificar a personas físicas. Los investigadores están obligados a garantizar que ningún documento contenga tales datos.
- Todos los ficheros en los que se identifique al paciente recibirán un trato confidencial y no podrán divulgarse públicamente. Los nombres de los pacientes no se comunicarán al promotr. Si el nombre del paciente aparece en algún documento, debe ocultarse antes de proporcionar una copia del documento al promotr. Los datos del estudio almacenados en ordenadores se archivarán conforme a las leyes locales de protección de datos.

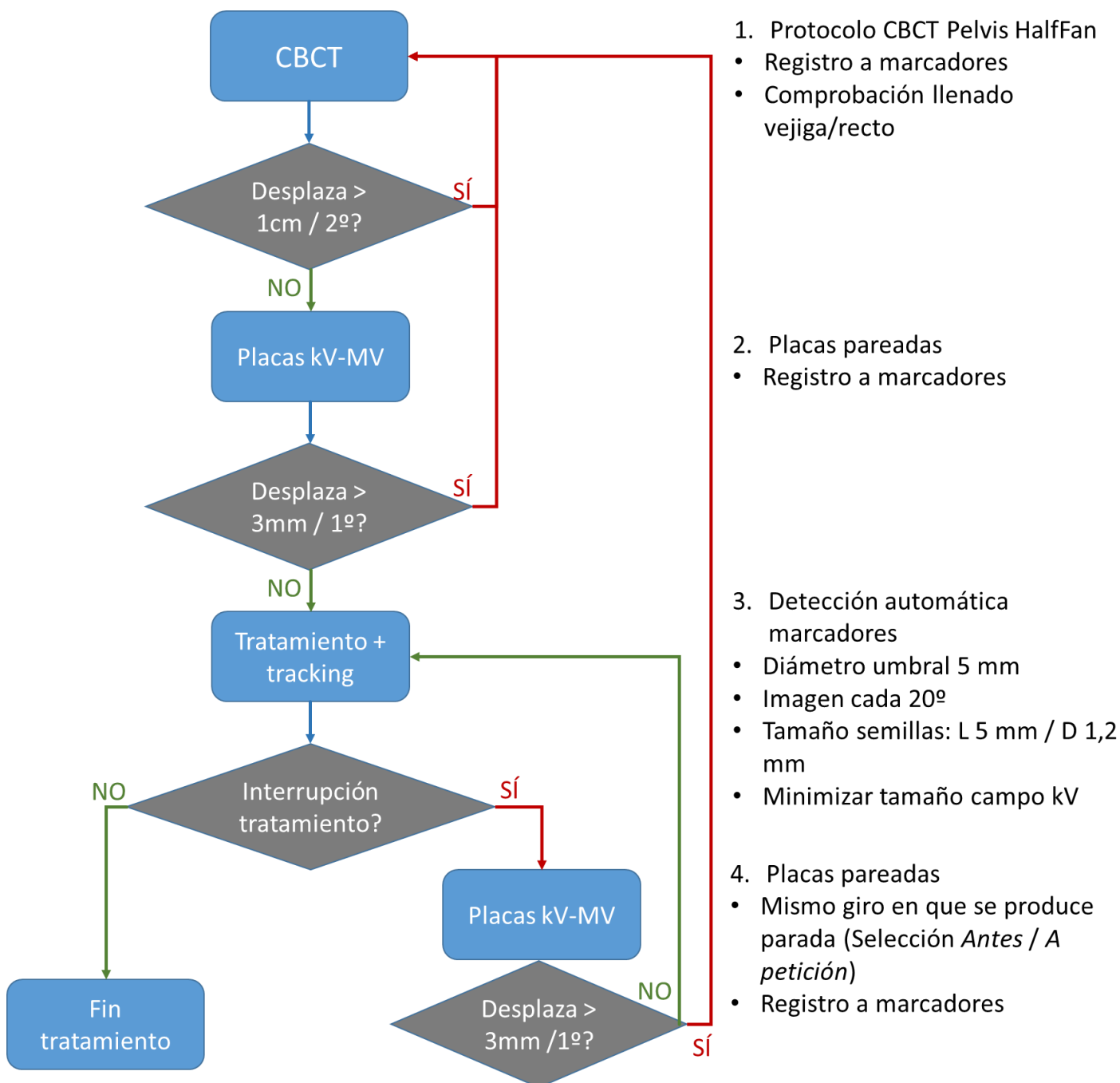
- El investigador llevará una lista que permita identificar los ficheros de cada paciente en caso de duda. En caso de comunicación de un acontecimiento adverso grave (AAG), la persona responsable de farmacovigilancia podría solicitar aclaraciones adicionales, pero a la empresa no le está permitido establecer contacto directo con el paciente. Toda la información complementaria será aportada por el investigador.

11. CRONOGRAMA

[illegible]

12. ANEXO I ARBOL DE DECISIONES

ANEXO II DIAGRAMA DE FLUJO IGRT



13 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Incidencia del cáncer de próstata [Internet]. [citado 21 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/incidencia.aspx>
2. What are the key statistics about prostate cancer? [Internet]. [citado 21 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-key-statistics>
3. prostate.pdf [Internet]. [citado 21 de abril de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
4. Arrayeh E, Westphalen AC, Kurhanewicz J, Roach M, Jung AJ, Carroll PR, et al. Does local recurrence of prostate cancer after radiation therapy occur at the site of primary tumor? Results of a longitudinal MRI and MRSI study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de abril de 2012;82(5):e787-93.
5. Cellini N, Morganti AG, Mattiucci GC, Valentini V, Leone M, Luzzi S, et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de julio de 2002;53(3):595-9.
6. Pucar D, Hricak H, Shukla-Dave A, Kuroiwa K, Drobnjak M, Eastham J, et al. Clinically significant prostate cancer local recurrence after radiation therapy occurs at the site of primary tumor: magnetic resonance imaging and step-section pathology evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de septiembre de 2007;69(1):62-9.
7. Mouraviev V, Villers A, Bostwick DG, Wheeler TM, Montironi R, Polascik TJ. Understanding the pathological features of focality, grade and tumour volume of early-stage prostate cancer as a foundation for parenchyma-sparing prostate cancer therapies: active surveillance and focal targeted therapy. *BJU Int*. octubre de 2011;108(7):1074-85.
8. Alayed Y, Cheung P, Vesprini D, et al. SABR in high-risk prostate cancer: Outcomes from 2 prospective clinical trials with and without elective nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;104:36-41.
9. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultrahypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 385–95
10. Per Fransson, Per Nilsson, Adalsteinn Gunnlaugsson, Lars Beckman et al. Ultrahypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30581-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30581-7).
11. Zapatero A, García-Vicente F, Vidales CM de, Conde AC, Ibáñez Y, Fernández I, et al. Long-Term Results After High-Dose Radiotherapy and Adjuvant Hormones in Prostate Cancer: How Curable Is High-Risk Disease? *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 de diciembre de 2011;81(5):1279-85.
12. Veerle H. Groen a, Karin Haustermans b, Floris J. Pos et al. . Patterns of Failure Following External Beam Radiotherapy With or Without an Additional Focal Boost in the Randomized Controlled FLAME Trial for Localized Prostate Cancer <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.12.012>.
13. Ritchell van Dams, Naomi Y. Jiang, Donald B. Fuller, et al Stereotactic Body Radiotherapy for High-Risk Localized Carcinoma of the Prostate (SHARP) Consortium: Analysis of 344 Prospectively Treated Patients. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 110, No. 3, pp. 731e737, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.01.016>

14. Cédric Draulans , Uulke A. van der Heide , Karin Haustermans et al. Primary endpoint analysis of the multicentre phase II hypo-FLAME trial for intermediate and high risk prostate cancer. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.015>
15. Zapatero A, Roch M, Castro Tejero P, et al. MRI-guided focal boost to dominant intraprostatic lesion using volumetric modulated arc therapy in prostate cancer. Results of a phase II trial. *Br J Radiol* 2022;95:20210683.
16. Darren M.C. Poon Jing Yuan, Bin Yang , Linda G.W. Kerkmeijer , Amar U. Kishan ,Vedang Murthy , Alison Tree , Almudena Zapatero , Oi Lei Wong. Magnetic Resonance Imaging–guided Focal Boost to Intraprostatic Lesions Using External Beam Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.10.001>
17. Turkbey B, Albert PS, Kurdziel K, Choyke PL. Imaging localized prostate cancer: current approaches and new developments. *AJR Am J Roentgenol.* junio de 2009;192(6):1471-80.
18. Loblaw A. Stereotactic ablative body radiotherapy for intermediate- or high-risk prostate cancer. *Cancer J* 2020;26:38-42.
19. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, et al. Long-term outcomes of stereotactic body radiotherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *JAMA Netw Open* 2019;2:e188006.
20. Pinkawa M, Attieh C, Piroth MD, Holy R, Nussen S, Klotz J, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer--evaluation of the dose distribution with and without 18F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* noviembre de 2009;93(2):213-9.
21. Pinkawa M, Piroth MD, Holy R, Klotz J, Djukic V, Corral NE, et al. Dose-escalation using intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer - evaluation of quality of life with and without (18)F-choline PET-CT detected simultaneous integrated boost. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2012;7:14.
22. Wong WW, Schild SE, Vora SA, Ezzell GA, Nguyen BD, Ram PC, et al. Image-guided radiotherapy for prostate cancer: a prospective trial of concomitant boost using indium-111-capromab pendetide (ProstaScint) imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 de noviembre de 2011;81(4):e423-9.
23. Ellis RJ, Zhou H, Kim EY, Fu P, Kaminsky DA, Sodee B, et al. Biochemical disease-free survival rates following definitive low-dose-rate prostate brachytherapy with dose escalation to biologic target volumes identified with SPECT/CT capromab pendetide. *Brachytherapy.* marzo de 2007;6(1):16-25.
24. Miralbell R, Mollà M, Rouzaud M, Hidalgo A, Toscas JI, Lozano J, et al. Hypofractionated boost to the dominant tumor region with intensity modulated stereotactic radiotherapy for prostate cancer: a sequential dose escalation pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de septiembre de 2010;78(1):50-7.
25. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, De Neve W, De Wagter C, Lumen N, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 de noviembre de 2008;72(3):799-807.
26. De Meerleer G, Villeirs G, Bral S, Paelinck L, De Gersem W, Dekuyper P, et al. The magnetic resonance detected intraprostatic lesion in prostate cancer: planning and delivery of intensity-modulated radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* junio de 2005;75(3):325-33.

27. Zelefsky MJ, Cohen G, Zakian KL, Dyke J, Koutcher JA, Hricak H, et al. Intraoperative conformal optimization for transperineal prostate implantation using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Cancer J Sudbury Mass.* agosto de 2000;6(4):249-55.
28. Loblaw A. Ultrahypofractionation should be a standard of care option for intermediate-risk prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32: 170–74.
29. Van As NJ, Brand D, Tree A, Ostler PJ, Chu W, Loblaw A, et al. PACE: Analysis of acute toxicity in PACE-B, an international phase III randomized controlled trial comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to conventionally fractionated or moderately hypofractionated external beam radiotherapy (CFMHRT) for locali. *J Clin Oncol* 2019;37: 1–1.10.1200/jco.2019.37.7_suppl.1
30. Poon DMC, Yuan J, Wong OL, et al. 1.5T magnetic resonance-guided stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: preliminary clinical results of clinician- and patient-reported outcomes. *Cancers* 2021;13:4866.
31. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the Alpha/Beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 January 1; 89-94.
32. Carl Salembier j, Geert Villeirs , Berardino De Bari, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 127 (2018) 49–61
33. T Charas, A. Vargas, M. Zelefsky. Imagin and anatomic considerations for prosate and pelvic organs contouring. In: M. J. Zelefsky (Ed) *Stereotactic Radiosurgery for Prostate Cancer*, https://doi.org/10.1007/978-3-319-92453-3_4.
34. Carl Salembier, Geert Villeirs, Berardino De Bari, et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* . 2018 Apr;127(1):49-61. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.014.