



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

ESCALADA DE DOSIS DE RADIOTERAPIA EN  
COMBINACIÓN CON DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA  
EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA  
DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO

AUTOR:

XAVIER MALDONADO PIJOAN

DIRECTOR/ TUTOR ACADÉMICO:

DR. JORDI GIRALT LÓPEZ DE SAGREDO

PROGRAMA DE DOCTORAT RD 99/2011

DEPARTAMENT DE MEDICINA

2018



## **Certificado de la dirección**

**Jordi Giralt López de Sagredo**

Profesor titular del Departamento de Medicina de la UAB

INFORMA

Que la tesis:

ESCALADA DE DOSIS DE RADIOTERAPIA EN COMBINACIÓN CON DEPRIVACIÓN ANDROGÉNICA EN EL TRACTAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA DE RIESGO INTERMEDIO Y ALTO
--

realizada por Javier Maldonado Pijoan ha sido llevada a cabo en el Departamento de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB) bajo su dirección y que a su juicio cumple todos los criterios necesarios para que el interesado opte al grado de Doctor.

Barcelona, 5 de septiembre del 2018

Dr. Jordi Giralt López de Sagredo

DEPARTAMENT DE MEDICINA

*Para mi familia, Núria, Carles i Laura por soportar las largas jornadas sin marido o padre debido al ejercicio de la Medicina y darme apoyo incondicional en todo momento.*

*Para mis padres, por facilitarme poder estudiar libremente a pesar de su sacrificio sin cuestionar nunca nada.*

*Para los pacientes con cáncer, la parte esencial e inspiradora de mi actividad como médico y persona.*

## Agradecimientos

A mi mentor y maestro, el Dr. Jordi Giralt, por enseñarme los principios esenciales y buen hacer de la Oncología y de la Radioterapia durante tantos años. Gracias por el estímulo personal, paciencia para conmigo y por su dirección para materializar esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Almudena Zapatero, alma mater de este trabajo, infatigable pensadora, referente internacional en cáncer de próstata trabajadora e inspiradora. Sin duda, sin ella, esta Tesis Doctoral no existiría.

A todos los miembros de GICOR que han hecho posible que esta tesis se materialice gracias a su trabajo y esfuerzo aportado en el proyecto DART-01, en especial a la Dra. Araceli Guerrero, la Dra. Ana Alvarez, la Dra. Carmen González Sansegundo, la Dra. Maria Angeles Cabeza, el Dr. Víctor Macías, la Dra. Marta Bonet, el Dr. Agustí Pedro, el Dr. Francesc Casas, la Dra. Ana Boladeras, la Dra. Carmen Martín de Vidales, la Dra. María Luisa Vazquez de la Torre, el Dr. Salvador Villà, el sr. Aítor Pérez de la Haza y el Prof. Felipe Calvo. Gracias por autorizar emplear los datos generados en DART 01 para la realización de esta Tesis Doctoral.

A todos los miembros de los Servicios de Oncología Radioterápica y Física del Hospital Universitari de la Vall d'Hebron por su continua enseñanza y confianza.

## Lista de abreviaturas

3DCRT	Radioterapia conformacional tridimensional
AA A	Acontecimiento adverso
AD	Androgen deprivation
AAD	Adjuvant androgen deprivation
AAG	Acontecimiento adverso grave
ALT	Alanina aminotransferasa
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AST	Aspartato aminotransferasa
BPC	Buena Práctica Clínica
BT	Braquiterapia
BUN	Nitrógeno ureico
CC	Control de calidad
CDV	Calidad de vida
CEIC	Comité Ético de Investigación Clínica
CP	Cáncer de Próstata
CRD	Cuaderno de recogida de datos
CRO	Clinical research organisation
CTC	Criterios de toxicidad común
CTV	Clinical Target Volume
CV	Cardio vascular
DA	Deprivación Androgénica
DAA	Deprivación Androgénica adyuvante
DRR	Radiografías Reconstruidas Digitalmente
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EE	Enfermedad estable
EF	Estado funcional
FA	Fosfatasa alcalina
GI	Gastrointestinal
GICOR:	Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica

GU	Genitourinario
GS	Gleason score
Gy	Grays
HDV	High Dose Volume
HDR	Braquiterapia de alta tasa de dosis
HT	Hormonoterapia
HTN	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICRU	Internacional Comisión on Radiation Units Measurements
IDMC	Independent data monitoring committee, Comité independiente de monitorización de los datos
IEC	Comité ético independiente
IMRT	Radioterapia con intensidad modulada
IP	El investigador que dirige la realización del ensayo en un centro individual.
iv	Intravenoso
kg	Kilogramo
L/l	Litro
LDR	Braquiterapia de baja tasa de dosis
LHRH	Hormona liberadora de hormona luteinizante
LTAD	Deprivación androgénica de larga duración (24-36m)
LT	Toxicidad tardía
mg	Miligramo
MI	Infarto de miocardio
ml	Mililitro
N.D.	No disponible
NDI/DIL	Nódulo dominante intarprostático/ Dominant intraprostatic lesion
MV	Megaelectronvolt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
Neo-CAD	Neoadjuvant and concomitant androgen deprivation
OMS	Organización mundial de la salud
PRO's	Patient reported outcomes
PSA	Antígeno específico de próstata
PTV	Planning target volume
RC	Respuesta completa

RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RT	Radioterapia
RTC-3D	Radioterapia Conformacional Tridimensional
SABR	RT estereotáxica ablativa o corporal
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLFB	Supervivencia libre de fracaso bioquímico
SLP	Supervivencia libre de progresión
STAD	Deprivación androgénica de corta duración (6m)
TAC	Tomografía axial computerizada
TS	Testosterona
PTV	Volumen Blanco Clínico
V	Volumen de órgano crítico



# Tabla de contenidos

<b>Abstract</b> .....	1
<b>Resumen</b> .....	3
<b>1. Introducción</b> .....	<b>5</b>
1.1 Antecedentes y estado actual del tema.....	6
1.2 Grupos de riesgo en cáncer de próstata.....	12
1.3 Cáncer de próstata de riesgo intermedio.....	13
1.4 Cáncer de próstata de alto riesgo.....	16
1.5 Cáncer de próstata de muy alto riesgo.....	17
1.6 Justificación de la combinación de la deprivación androgénica con la radioterapia .....	18
1.7 Escalada de dosis de radioterapia en cáncer de próstata.....	21
1.8 Morbilidad de la combinación de la radioterapia y DA en cáncer de próstata.....	23
<b>2. Hipótesis de trabajo</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Objetivo del estudio</b> .....	<b>27</b>
3.1 Objetivo primario.....	28
3.2 Objetivo secundario.....	28
<b>4. Material y métodos</b> .....	<b>29</b>
4.1 Población de estudio.....	30
4.2 Definiciones de los objetivos.....	31

4.2.1	Definición Objetivo principal.....	31
4.2.2	Definición de los Objetivos secundarios.....	31
4.3	Esquemas de tratamiento.....	32
4.3.1	Proceso de aleatorización de pacientes.....	34
4.4	Tratamiento con Radioterapia.....	34
4.4.1	Definición de volúmenes de irradiación.....	35
4.4.2	Prescripción de dosis.....	35
4.4.3	Informe de la dosis.....	36
4.4.4	Delimitación de volúmenes.....	36
4.4.5	HDV (Histogramas Dosis Volumen) - Criterios de restricción.....	36
4.4.6	Verificación y Control de Calidad.....	37
4.5	Variables de estudio.....	37
4.6	Seguimiento de los pacientes.....	38
4.7	Metodología estadística.....	39
4.7.1	Metodología estadística para el análisis de supervivencias.....	39
4.7.2	Metodología estadística para el análisis de la toxicidad.....	41
4.8	Análisis de la toxicidad.....	41
4.8.1	Análisis de la toxicidad aguda.....	41
4.8.2	Análisis de la toxicidad tardía.....	41
5.	Resultados.....	44
5.1	Objetivo principal: Supervivencia libre de progresión bioquímica.....	48
5.2	Objetivos secundarios.....	51
5.2.1	Supervivencia global.....	51
5.2.2	Supervivencia libre de metástasis.....	52
5.3	Factores pronóstico de control bioquímico.....	56
5.4	Mortalidad y toxicidad.....	57
5.4.1	Mortalidad.....	57
5.4.2	Toxicidad tardía rectal y urinaria.....	57
5.4.3	Toxicidad cardiovascular.....	62

<b>6. Discusión.....</b>	<b>65</b>
<b>6.1 Discusión sobre los objetivo primario y secundario.....</b>	<b>66</b>
<b>6.2 Discusión sobre los datos de toxicidad.....</b>	<b>75</b>
<b>6.2.1 Toxicidad gastrointestinal y génitourinaria.....</b>	<b>77</b>
<b>6.2.2 Toxicidad cardiovascular.....</b>	<b>77</b>
<b>6.3 Limitación del estudio.....</b>	<b>79</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>81</b>
<b>8. Líneas de futuro y proyectos asociados a la tesis.....</b>	<b>83</b>
<b>8.1 Actualización de los datos DART 01/05.....</b>	<b>84</b>
<b>8.2 Proyecto ALMAC.....</b>	<b>84</b>
<b>8.3 Proyecto nadir de PSA y Testosterona.....</b>	<b>86</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>90</b>
<b>Anexo I.....</b>	<b>105</b>
<b>1. Trabajos publicados y factor de impacto asociado.....</b>	<b>106</b>
<b>2. Financiación y becas asociadas.....</b>	<b>107</b>
<b>Indice de figuras.....</b>	<b>108</b>
<b>Indice de tablas.....</b>	<b>110</b>



## Abstract

Over the last decade two concepts have emerged to improve local control and outcome for patients with localized prostate cancer, namely, dose escalation with new radiation technologies and combined modality treatment with hormonal therapy. Institutional and multi-institutional studies of dose escalation in prostate cancer, have consistently demonstrated an improvement in biochemical disease free survival and local control as an increasing dose of radiation is delivered ( $\geq 75.6$  Gy vs. 70.0 Gy). This improvement in outcome has been mainly proved for intermediate and high-risk patients.

Other of the recent step-up advances for the treatment of prostate cancer is combined modality treatment using androgen deprivation (AD) and RT. At the present time, there is a considerable amount of data to support the use of AD with RT in selected prostate cancer patients, particularly those with locally advanced, unfavourable-risk disease. Because the randomized trials showing improved outcome with AD have used exclusively conventional dose levels of 65 to 70 Gy, the question as to whether AD would lead to similar benefit in patients receiving high-dose conformal RT remains unanswered.

GICOR-DART 01/05 was launched with a FIS (04/2506) grant support. It is a phase III randomized and multicentric trial evaluating the potential additional impact effect of two years adjuvant androgen deprivation when combined with neoadjuvant (4 months) and high-dose (78 Gy) conformal radiotherapy (3DCRT and IMRT). It randomized 355 patients with cT1c-T3bN0, National Comprehensive Cancer Network intermediate and high-risk disease. Only 14% received pelvic nodal radiation.

The main objective of the study was to demonstrate an improvement in biochemical recurrence-free survival with long-term androgenic suppression in the context of escalating radiotherapy dose. It has been reached. The 5 year probability of biochemical disease free survival (BDFS) was statistically significant higher, 90%, in the long term androgen deprivation group (LTAD) (IC 95%: 87% -92%) in comparison with 81% in the short term group (STAD) (IC 95%: 78 % -85%),  $p=0.019$ . With a median follow-up of only 5 years we found that the use of long-term ADT seemed to significantly improve overall survival (95% vs 86%, HR 2.48 [95% CI 1.31-4.68],  $p=0.009$ ), as well as metastasis free survival and biochemical recurrence-free survival. On subgroup analysis, the overall survival benefit seemed to be demonstrable for the high-risk patients (HR 3.43,  $p=0.015$ ) but not intermediate-risk (HR 1.67,  $P=0.381$ ).

Regarding late toxicity, DART 01/05 showed that LTAD was not associated with any increase in late grade  $\geq 2$  bladder or bowel toxicity, but there was a significant increase in cardiovascular events in the LTAD arm (adjusted HR 2.09 [95% CI 1.17-3.72], p=0.012).

## Resumen

En la última década, han surgido dos conceptos para mejorar el control local y los resultados para pacientes con cáncer de próstata localizado, a saber, la escalada de la dosis con nuevas tecnologías de radioterapia y el tratamiento combinado con la deprivación androgénica. Los estudios institucionales y multiinstitucionales de intensificación de la dosis de radioterapia en cáncer de próstata, han demostrado consistentemente una mejora en la supervivencia libre de enfermedad bioquímica y control local a medida que se administra una dosis creciente de radiación ( $\geq 75.6$  Gy vs. 70.0 Gy). Esta mejora en los resultados se ha evidenciado principalmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

En la actualidad, existe una cantidad considerable de datos para respaldar el uso de la escalada de dosis con RT en pacientes seleccionados con cáncer de próstata, particularmente en aquellos con enfermedad de riesgo desfavorable. Debido a que los ensayos aleatorizados que muestran un mejor resultado con la deprivación androgénica (DA) han utilizado niveles de dosis exclusivamente convencionales de 65 a 70 Gy, la pregunta sobre si la DA conduciría a un beneficio similar en pacientes que reciben RT conformada de dosis alta permanece sin respuesta.

GICOR-DART 01/05 se inició con el apoyo de una beca FIS (04/2506). Es un ensayo aleatorizado y multicéntrico de fase III que evalúa el potencial de dos años de deprivación de andrógenos adyuvante cuando se combina con neoadyuvancia (4 meses) y dosis altas (78 Gy) de radioterapia conformada (3DCRT e IMRT). Se aleatorizaron 355 pacientes con carcinoma de próstata cT1c-T3bN0, (National Comprehensive Cancer Network) de riesgo intermedio y alto. Solo el 14% recibió irradiación ganglionar pélvica.

El objetivo principal del estudio era demostrar una mejora en la supervivencia libre de recidiva bioquímica con una supresión androgénica de largo plazo en el contexto de una escalada de dosis de radioterapia. Este objetivo ha sido alcanzado. La probabilidad a los 5 años de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS) fue estadísticamente significativa mayor, 90%, en el grupo de deprivación de andrógenos de larga duración (LTAD) (IC 95%: 87% -92%) en comparación, 81% en el de corta duración (STAD) (IC del 95%: 78% -85%),  $p = 0,019$ . Con una mediana de seguimiento de tan solo 5 años, el

uso de DA a largo plazo parece mejorar significativamente la supervivencia general (95% vs 86%, HR 2,48 [IC 95% 1,31-4,68],  $p = 0,009$ ), así como la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia libre de recidiva bioquímica.

Con respecto a la toxicidad tardía, DART 01/05 ha demostrado que la LTAD no se asocia con ningún aumento en la toxicidad vesical o intestinal tardía  $\geq 2$ , pero sí a un aumento significativo en los eventos cardiovasculares en el brazo de LTAD (HR ajustado 2,09 [IC del 95%: 1,17 a 3,72],  $p = 0,012$ ).



# **1.Introducción**

## 1.1 Antecedentes y estado actual del tema

El cáncer de próstata es el tumor más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres, después del cáncer de pulmón y de colon. En la Unión Europea, la tasa de incidencia es de 78,9 casos por 100.000 hombres/año, mientras que la tasa de mortalidad es de 30,6 casos por 100.000 hombres/año. A lo largo de la vida, uno de cada seis hombres desarrollará un cáncer de próstata. La incidencia del cáncer de próstata se relaciona con factores hereditarios y raciales, así como con la edad. En el caso de familiares de primer grado afectados de cáncer de próstata, el riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta significativamente. Sin embargo, la incidencia de cáncer de próstata presenta amplias variaciones geográficas con una baja incidencia en la población oriental, mientras que en la población caucásica y, especialmente, en la afroamericana, es muy superior. Respecto a la edad, el diagnóstico es muy infrecuente por debajo de los 50 años, mientras que la mayoría de casos se diagnostican entre los 60 y 80 años. En Estados Unidos, el 64% de los nuevos casos de cáncer de próstata se diagnostican en hombres de más de 65 años y el 23% en mayores de 75 años [1]. En Catalunya, en el periodo 2003-2007, la media de edad de los pacientes con cáncer de próstata en el momento del diagnóstico fue de 72 años.

Durante los últimos 20 años se ha observado un aumento anual del 6,3% en la incidencia del cáncer de próstata, superior a cualquiera de las demás neoplasias. Las proyecciones de la incidencia del cáncer de próstata estiman que durante el año 2015 se diagnosticarán 5.259 casos y en el año 2020 alrededor de 6.000 nuevos casos. Según estos datos, en el periodo 2010-2020 se producirá un incremento del 28% en el número de casos diagnosticados. Este aumento significativo en la incidencia se atribuye fundamentalmente al envejecimiento progresivo de la población.

Por lo que respecta a la supervivencia, según los datos del EURO CARE-5 [2], en España la tasa de supervivencia a los cinco años en los pacientes con cáncer de próstata es del 84,7% (95%IC: 83,8-85,6%), similar al resto de países de Europa (83,4%, 95% IC:83,1-83,6%). Hay que destacar que en los últimos años se ha producido un incremento en la supervivencia a los cinco años desde el 73,4% (95%IC:72,9-73,9) en el periodo 1999-2001 hasta al 81,7% (95% IC:81,3-82,1%) en el periodo 2005-2007.

Pese a la elevada incidencia del cáncer de próstata, el riesgo de mortalidad por este tumor a lo largo de la vida es inferior al 3%, lo que se explica porque un elevado porcentaje de casos de cáncer de próstata tienen buen pronóstico y significa que la mayor parte de personas afectadas morirán por otras causas, pero no por cáncer de próstata.

Entre el 10 y el 30% de pacientes tienen afectación extraprostática y entre el 5 y el 10% presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. En pacientes con enfermedad diseminada, el tratamiento hormonal de deprivación androgénica es efectivo en más del 80%, si bien en un intervalo generalmente de 12 a 18 meses el cáncer de próstata pasa a ser resistente a la castración. En esta situación de la enfermedad, nuevos tratamientos han demostrado una eficacia relevante y plantean un nuevo escenario en el que hay que definir el tratamiento adecuado en función de las características del tumor y del paciente.

En pacientes con CP localizado de bajo riesgo, tanto la vigilancia activa en caso de cumplir criterios, la prostatectomía como la radioterapia externa como la braquiterapia transperineal representan excelentes opciones de tratamiento con resultados superponibles. Los pacientes con enfermedad localizada pero con factores de mal pronóstico o localmente avanzada, representan hoy un día un desafío para la comunidad científica, ya que los resultados de los tratamientos curativos disponibles, esencialmente radioterapia, presentan a todas luces resultados insatisfactorios. Teniendo en cuenta que las dos nuevas líneas de trabajo en este sentido (intensificación de dosis con Radioterapia y la combinación de hormonoterapia y radioterapia convencional) han aportado claros beneficios en los resultados de control de la enfermedad y supervivencia, parece justificado explorar si existe un beneficio adicional cuando se combinan ambas estrategias terapéuticas: intensificación de dosis con RTC3D asociada a deprivación androgénica mantenida. Si esto es así (hipótesis de trabajo) y con los datos epidemiológicos presentados podría derivarse un claro beneficio de salud, tanto para los pacientes como para la comunidad. Por el contrario, si no se demuestra beneficio significativo adicional con el empleo de deprivación androgénica mantenida cuando se usa radioterapia a dosis altas, estaríamos ahorrando en gasto farmacéutico y en potencial morbilidad crónica secundaria.

A lo largo de las dos últimas décadas han emergido dos nuevos conceptos encaminados a mejorar los resultados en los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, fundamentalmente la intensificación o escalada de dosis con nuevas tecnologías de Radioterapia, como la Intensidad modulada (IMRT) y por otro, la llamada radiopotenciación con hormonas.

Múltiples ensayos aleatorizados realizados durante las últimas 2 décadas han demostrado una mejora significativa en el control bioquímico y la supervivencia global con la combinación de la deprivación androgénica y la radioterapia de dosis convencional ( $\leq 70$  Gy) en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo y de riesgo intermedio. Existen al menos 9 ensayos prospectivos aleatorizados que han investigado el beneficio potencial de la asociación de deprivación androgénica, bien neo adyuvante y de corta duración (habitualmente menos de 6 meses), bien adyuvante y generalmente prolongada (entre dos años e indefinida) con radioterapia externa radical en pacientes con cáncer de próstata localizado [3-7].

Todos estos ensayos (muchos de ellos pre-PSA) han empleado radioterapia a dosis convencional entre 65.0 Gy y 70.0 Gy. Generalmente, el volumen de irradiación incluía de alguna forma y en una primera fase, cadenas ganglionares pélvicas (45.0-50.0 Gy). Los criterios de inclusión eran extensos (T1-T4, N0-pN+, cualquier grado de Gleason o escala WHO) y no se estratificaba por subgrupos de riesgo. Finalmente la gran mayoría tampoco incluía análisis por PSA al diagnóstico.

De estos 9 ensayos, la mayoría han confirmado que la combinación de radioterapia y deprivación androgénica se asocia a un beneficio significativo en el control bioquímico, loco-regional y en la supervivencia libre de metástasis. Además, el ensayo de la EORTC de Bolla y cols., ha demostrado un beneficio significativo en la supervivencia global y causa específica en toda su serie. De forma adicional, tanto la actualización de los ensayos RTOG 85-31 y RTOG 92-02, como un meta-análisis de ensayos de la RTOG, confirman este impacto positivo en supervivencia con la adición de supresión androgénica prolongada en subgrupos desfavorables con Gleason 8-10 y estadios avanzados localmente T3-4.

En resumen, las conclusiones derivadas de estos ensayos de deprivación androgénica en combinación con radioterapia convencional, confirman un beneficio significativo en supervivencia global para aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado, pero con enfermedad de alto riesgo (T3-4 y Gleason 8-10, PSA > 20 ng/ml) cuando se utilizan

esquemas de hormonoterapia prolongada igual o superior a dos años, y posiblemente para pacientes con estadios T3 y Gleason 6-7 con hormonoterapia corta neoadyuvante.

Con esta evidencia científica, la combinación hormono-radioterapia se ha convertido en la práctica clínica habitual en pacientes con cáncer de próstata localizado y factores pronósticos desfavorables, extrapolando este esquema combinado a los protocolos de radioterapia a altas dosis.

Del mismo modo, los avances en radioterapia externa, como la radioterapia con intensidad modulada (IMRT) o las técnicas de administración de las radiaciones de una forma volumétrica con alta tasa de dosis (VMAT) han permitido a la escalada de dosis de radioterapia lograr una mejora potencial en el índice terapéutico. Dado que los ensayos aleatorios que muestran un beneficio clínico significativo con deprivación androgénica y radioterapia utilizaron niveles de dosis exclusivamente convencionales de 65 a 70 Gy (por debajo de las dosis alcanzables estándar actuales), el valor real de la escalada de dosis de radioterapia y la duración de la deprivación androgénica son desconocidas.

El Grupo de radioterapia oncológica Cooperativo Español (GICOR [Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica]) llevó a cabo un estudio multicéntrico fase III (DART 01/05) para determinar si la deprivación androgénica a largo plazo, es superior a la de corto plazo en términos de control bioquímico y la supervivencia global entre los pacientes que recibieron radioterapia con escalada de dosis [7]. Aprovechando estos datos se puede profundizar en el papel de la escalada de dosis en el contexto de hormonoterapia y determinar los factores pronóstico y predictivos tanto de respuesta como de toxicidad en estos pacientes.

La evidencia publicada procedente de estudios retrospectivos, estudios prospectivos fase I y II tanto mono-institucionales como de grupos cooperativos, y finalmente de ensayos aleatorizados fase III, parece haber confirmado las hipótesis de trabajo desarrolladas a finales de los ochenta con la nueva tecnología de radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D) (Tabla 1) [8-13]. A saber: 1) Que la RTC-3D comparada con radioterapia convencional permite disminuir de forma significativa la morbilidad derivada. 2) Que existe una relación dosis-respuesta en el cáncer de próstata. 3) Que es posible incrementar con seguridad la dosis de radiación en el volumen tumoral sin aumentar de forma importante la toxicidad en tejidos sanos. 4) Que este aumento de la dosis ha

conseguido un incremento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia estos datos parecen sugerir un beneficio potencial en la supervivencia causa específica.

Este efecto (dosis-respuesta) ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado más evidente en pacientes considerados de "riesgo intermedio". En los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, todavía no existe seguimiento suficiente sobre este beneficio, si bien, los datos procedentes de estudios mono-institucionales (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) como cooperativos, parecen confirmar una dosis-respuesta en este subgrupo favorable [10,15]. Finalmente, los pacientes considerados de riesgo alto, no es sólo por su extensión local y agresividad histológica, sino también por su potencial mortalidad derivada de enfermedad micrometastásica oculta al diagnóstico. Aunque en estos ensayos parecen beneficiarse de un aumento de la dosis de radiación, la magnitud de este beneficio se considera insuficiente.

La evidencia más representativa procede de los ensayos que comparan RT sola frente a RT asociada a DA prolongada (>2-3 años), como el ensayo europeo EORTC 22863 (RT sola 70 Gy o RT seguida de goserelina 3 años) y el RTOG 85-31 (RT 66-70 Gy y goserelina adyuvante indefinida o RT sola con la administración de goserelina de rescate), y de los ensayos que han investigado la duración idónea de la SA cuando se combina con RT (RTOG 92-02 y EORTC 22961 con RT a dosis convencionales y el ensayo DART 01/05 con RT a dosis alta). Los resultados a 10 y 20 años de seguimiento confirman un beneficio significativo en SG del orden del 10% con esquemas de 28-26 meses).

Tabla 1: Estudios Fase III que demuestran el beneficio de la adición de la deprivación androgénica en términos de supervivencia, mientras que los estudios de escalada de dosis muestran un aumento del control bioquímico de la enfermedad. SA: supresión androgénica; SAL: supresión androgénica larga; SAC: supresión androgénica corta; SCE: supervivencia causa específica; SG: supervivencia global; SLM: supervivencia libre de metástasis

ESTUDIOS	N	BRAZOS TRATAMIENTO	DURACION SA SECUENCIA	DOSIS RT	RESULTADOS
RTOG 85-31	977	SA+ SA-	Indefinido No	≤66 Gy	SG/10 años: 49% vs. 39%, p = 0.002
RTOG 86-10	456	SA+ SA-	4 meses neoadyuvante No	≤66 Gy	24% 10% 10-y DFS
EORTC 22863	415	SA+ SA-	3 años adyuvante No	≤70 Gy	SG/10 años: 58% vs 40%, p = 0.0004
RTOG 92-02	1554	SAL SAC	4 meses neo+ 24 adyuvante 4 meses neoadyuvante	65-70 Gy	SCE/20 años: HR:0.067; P=0.0007 SLM/20 años: HR:0.61; p<0.0001
EORTC 22961	970	SAL SAC	6 meses neo+2.5 años 6 meses neo	70 Gy	SCE/6 años: HR 1,71; p = 0,002.
GICOR DART 01/05	355	SAL SAC	4 meses neo+ adyuvante 4 meses neoadyuvante	76-82 Gy	SG/5 años: 95% vs 86%; HR: 2.48; p=0.009

Las limitaciones probablemente más importantes para la aplicación de los resultados de estos estudios son: 1) que la mayoría de ellos fueron diseñados sin criterios de riesgo homogéneos definidos a priori, o con criterios ya obsoletos; 2) que utilizaron técnicas y dosis de radiación abandonadas habiendo sido sustituidas por tecnología de RT conformacional tridimensional e intensidad modulada (RTC3D/IMRT) y dosis altas; y 3) que emplearon diferentes criterios, algunos de ellos ya obsoletos, para definir el control de la enfermedad.

## 1.2 Grupos de riesgo en cáncer de próstata

El sistema de los grupos de riesgo en cáncer de próstata se basa en el estadio TNM, el nivel de PSA y el grado de Gleason (NCCN Guidelines in Prostate Cancer version 2.18). Allí se estratifican los pacientes según el riesgo de control de la enfermedad y se recomienda el proceso de estadificación. (Tabla 2)

Tabla 2: Estratificación de los grupos de riesgo de la NCCN V. 2.2018 y recomendación de la estadificación.

Risk group	Clinical/pathologic features	Imaging <sup>ij</sup>
Very low <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c AND</li> <li>• Gleason score <math>\leq 6</math>/grade group 1 AND</li> <li>• PSA <math>&lt; 10</math> ng/mL AND</li> <li>• Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, <math>\leq 50\%</math> cancer in each fragment/core AND</li> <li>• PSA density <math>&lt; 0.15</math> ng/mL/g</li> </ul>	Not indicated
Low <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a AND</li> <li>• Gleason score <math>\leq 6</math>/grade group 1 AND</li> <li>• PSA <math>&lt; 10</math> ng/mL</li> </ul>	Not indicated
Favorable intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T2c OR</li> <li>• Gleason score 3+4=7/grade group 2 OR</li> <li>• PSA 10–20 ng/mL AND</li> <li>• Percentage of positive biopsy cores <math>&lt; 50\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>k</sup>: not recommended for staging</li> <li>• Pelvic <math>\pm</math> abdominal imaging: recommended if nomogram predicts <math>&gt; 10\%</math> probability of pelvic lymph node involvement</li> </ul>
Unfavorable intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2b-T2c OR</li> <li>• Gleason score 3+4=7/grade group 2 or Gleason score 4+3=7/grade group 3 OR</li> <li>• PSA 10–20 ng/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>k</sup>: recommended if T2 and PSA <math>&gt; 10</math> ng/mL</li> <li>• Pelvic <math>\pm</math> abdominal imaging: recommended if nomogram predicts <math>&gt; 10\%</math> probability of pelvic lymph node involvement</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a OR</li> <li>• Gleason score 8/grade group 4 or Gleason score 4+5=9/grade group 5 OR</li> <li>• PSA <math>&gt; 20</math> ng/mL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>k</sup>: recommended</li> <li>• Pelvic <math>\pm</math> abdominal imaging: recommended if nomogram predicts <math>&gt; 10\%</math> probability of pelvic lymph node involvement</li> </ul>
Very high	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4 OR</li> <li>• Primary Gleason pattern 5 OR</li> <li>• <math>&gt; 4</math> cores with Gleason score 8–10/ grade group 4 or 5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bone imaging<sup>k</sup>: recommended</li> <li>• Pelvic <math>\pm</math> abdominal imaging: recommended if nomogram predicts <math>&gt; 10\%</math> probability of pelvic lymph node involvement</li> </ul>
Regional	Any T, N1, M0	Already performed
Metastatic	Any T, Any N, M1	Already performed



Todos los sistemas de gradación de las neoplasias malignas son el reflejo de la acumulación de alteraciones genéticas, y por ende de los cromosomas, que condicionan un creciente riesgo metastático. Estas alteraciones se expresan en la morfología de los núcleos y condicionan cambios en el citoesqueleto con modificaciones de la arquitectura normal.

Desde la descripción de Broders se han ido proponiendo diversos sistemas de gradación del cáncer de próstata, desde los que sólo tienen en cuenta las alteraciones nucleares a los que sólo consideran los cambios arquitectónicos, pasando por los que incluyen ambas alteraciones. Desde 2004 la OMS ha recomendado el uso de la gradación del cáncer de próstata según el sistema de Gleason basado en la progresiva pérdida de la arquitectura glandular, estratificándolo en cinco patrones distintos desde el constituido por microglándulas hasta el carcinoma formado por agregados sólidos, con o sin necrosis.

El sistema de clasificación ha ido variando con el tiempo y reclasificando los diferentes subtipos histológicos. El primer gran cambio en el grado de Gleason se produjo en el año 2005. Posteriormente en el 2016 se ha adoptado y validado por la OMS la escala simplificada en cinco grados de Epstein [16]. Este hecho es relevante en nuestro caso ya que pudiera generar discrepancias entre resultados de estudios al no estar evaluando poblaciones homogéneas entre grupos en dependencia del método de comunicación del grado de Gleason. No obstante, por el momento, las guías clínicas siguen con la escala de los grados de Gleason del 2005.

### **1.3 Cáncer de próstata de riesgo intermedio**

Se entiende cáncer de próstata de riesgo intermedio como aquel con un riesgo intermedio de recidiva bioquímica según la clasificación de D'Amico (T2b N0 M0 o Gleason 7 o PSA entre 10-20 ng/ml). Asistencialmente el tratamiento de este grupo de pacientes incluye RT externa con o sin hormonoterapia y RT externa combinada con braquiterapia de baja o alta tasa.

Al considerar un esquema basado en el riesgo para predecir los resultados siguiendo los estándares de práctica para el cáncer de próstata no metastásico y con ganglios negativos, observamos que los hombres experimentan una recidiva infrecuentemente o comúnmente, dependiendo de su grupo de riesgo, y que algunos que recidivan van a morir como

resultado del cáncer de próstata [17,18]. Sin embargo, los hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio han demostrado tener a los 5 años tasas libres de progresión de PSA del 30% (a los resultados de alto riesgo) al 98% (a los resultados de bajo riesgo) [19]. Como resultado de esta variación, los investigadores han tratado de identificar factores clínicos además de aquellos en los que el riesgo intermedio se clasifica como tal (PSA 10 a 20 ng / mL, puntaje de Gleason 7 ó tumor clínico categoría 2b o 2c) para estratificar a estos hombres en subgrupos de bajo y alto riesgo en cuanto mortalidad específica de PC (PCSM). Existen múltiples estudios para mejorar la estratificación de los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio como el porcentaje de biopsias positivas de próstata [20-23] , la cantidad de factores de riesgo intermedio, [24] y el grado de Gleason 4 predominante en la biopsia en hombres con grado de Gleason 7 [25].

Sobre la base de estos datos, los investigadores del Memorial Sloan Kettering propusieron dos subgrupos de riesgo intermedio de la siguiente manera [107] : (1) Gleason- Favorable: Grado de Gleason 3+4 o menos con un porcentaje de biopsias positivas que no exceda el 50% y solo un factor de riesgo intermedio excluyendo el grado de Gleason 4+3; y (2) desfavorable: grado de Gleason 4+3 o al menos dos factores de riesgo intermedio o al menos un factor de riesgo intermedio y el porcentaje de biopsias positivas mayor del 50%.

El significado clínico de esta subdivisión se relaciona con la personalización del uso de terapia de deprivación de andrógenos para hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio. Sabemos por ensayos controlados prospectivos y aleatorizado [26-28] que cuando se administran dosis bajas (aproximadamente 70 Gy) de radioterapia, la adición de 4 a 6 meses de deprivación androgénica comparada con la no administración de la misma prolonga la supervivencia global en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio.

No sabemos, sin embargo, qué hombres con PC de riesgo intermedio se benefician de la adición de deprivación androgénica o si ese beneficio hubiera existido si se administrara una dosis alta de RT.

Específicamente, varios investigadores[29,30] han demostrado que el uso de RT sin deprivación androgénica en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable ofrece bajas tasas de mortalidad causa específica (PCSM) después de 10 años (2%), consistentes con los resultados logrados para hombres con cáncer de próstata de bajo riesgo donde la deprivación androgénica no está indicada ya que no se ha demostrado que prolongue la supervivencia .

El esquema estandarizado de deprivación androgénica no se ha incorporado en las guías de tratamiento habitual de cáncer de próstata de riesgo intermedio ni en el diseño de ensayos

clínicos. Si los hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable se inscriben en ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el impacto de la duración de la terapia hormonal en la mortalidad cáncer específica, la potencia del estudio para observar una diferencia en el resultado de mortalidad causa específica, en caso de existir, disminuye por el curso más benigno de la población de riesgo favorable-intermedio [31].

La práctica asistencial para este grupo de riesgo ha sido estandarizada por algunos grupos y plasmada en sus guías de manejo clínico basadas en la evidencia. Por ejemplo, las guías en cáncer de próstata del Institut Català d'Oncologia (ICO) [32] recomiendan:

A. En los pacientes de riesgo intermedio, administración de RDT a dosis de 78 Gy en la próstata con fraccionamiento convencional o hipofraccionado a dosis biológicas equivalentes con estimación en la próstata de un  $\alpha/\beta=1,5$  junto con un bloqueo hormonal corto de 4-6 meses (nivel de evidencia IB), o una combinación de RT externa (45-50 Gy) y braquiterapia LDR o HDR (nivel de evidencia IIIA).

B. En los pacientes de alto riesgo, una combinación de RT externa (45-50 Gy) y braquiterapia LDR o HDR y boost con HDR o bien tratamiento exclusivo con radioterapia externa sola a una dosis mínima de 78 Gy, en este último caso (nivel de evidencia IIIA). El tratamiento con RT de este grupo debe ir acompañado de bloqueo hormonal de 2-3 años (nivel de evidencia IA).

C. Se recomienda radioterapia externa utilizando la tecnología disponible en el centro ya sea IGRT y/o IMRT/ VMAT.

## 1.4 Cáncer de próstata de alto riesgo

Se entiende cáncer de próstata de alto riesgo como aquel con un alto riesgo de recidiva bioquímica según la clasificación de D'Amico (T2c-T3 o Gleason 8-10 o PSA  $\geq$  20)

El tratamiento de este grupo de pacientes incluye RDT externa con hormonoterapia durante 2-3 años o RDT externa combinada con braquiterapia de alta tasa más hormonoterapia.

Igual que en el grupo anterior, la escalada de dosis ha permitido un incremento de la supervivencia libre de progresión bioquímica en este grupo [33-36] por lo que la mejor opción de tratamiento en primer lugar es la que nos permita alcanzar este objetivo con la mejor preservación de los órganos de riesgo.

En diversos centros, excepto que haya contraindicaciones para realizar un tratamiento con braquiterapia o que esta no este disponible, la primera opción es el tratamiento combinado RT externa + sobreimpresión *con* con braquiterapia de alta tasa. En algún estudio randomizado [37] se ha observado una mejora en la progresión libre de progresión bioquímica sin un aumento de la toxicidad y diferentes series prospectivas han observado buenos resultados en cuanto a supervivencia libre de progresión y toxicidad.

Aunque el papel de la radioterapia en la pelvis es discutible, algunos autores consideran la irradiación de la misma en caso de existir riesgo de afectación ganglionar  $>15\%$  según las tablas de Partin. [38]

El beneficio en DA adyuvante ha sido atribuido a la eliminación de micrometástasis y a un efecto supra aditivo en la inducción de la apoptosis. La combinación de RT y DA adyuvante prolongada  $\geq$  2 años (fundamentalmente con análogos LHRH) se asocia a un beneficio significativo en el control de PSA, control locorregional, M1 a distancia, supervivencia libre de enfermedad y, lo que es más importante, supervivencia global.

La práctica asistencial para este grupo de riesgo o bien cáncer de próstata localmente avanzado ha sido estandarizada por algunos grupos y plasmada en sus guías de manejo clínico basadas en la evidencia. Por ejemplo, las guías en cáncer de próstata del Institut Català d'Oncologia (ICO) [32] recomiendan:

A. En los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3b-T4), el tratamiento de primera elección es la combinación de radioterapia externa con una

dosis mínima de 78 Gy y hormonoterapia de larga duración (2-3 años) (nivel de evidencia IA).

B. La combinación de radioterapia externa (45-50 Gy) y braquiterapia de alta tasa (HDR) es una alternativa de tratamiento (nivel de evidencia IIIB).

C. El tratamiento hormonal exclusivo es una opción en todos los pacientes que no sean candidatos a ninguno de los tratamientos radicales (nivel de evidencia IVD).

## **1.5 Cáncer de próstata de muy alto riesgo. Grado de Gleason 9,10**

Los pacientes cáncer de próstata y grado de Gleason 9-10, presentan un curso de enfermedad especialmente agresivo [39]. Debido a esta naturaleza agresiva, un análisis comparativo de resultados entre RT, RT + BT y prostatectomía radical podría examinar los resultados clínicos de los pacientes tratados en un período contemporáneo, manteniendo la potencia estadística para detectar diferencias entre modalidades.

Dado que el grado de Gleason 9-10 se presenta sólo entre el 7-10% de los casos de cáncer de próstata se requieren estudios colaborativos para conocer la mejor estrategia terapéutica.

Recientemente Kisham y cols. Han publicado un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 1809 hombres con un grado de Gleason 9-10 en la biopsia de su cáncer prostático. Los pacientes tratados con RT y sobreimpresión con BT y DA presentaron una mejor supervivencia específica del cáncer de próstata y una mejora en el intervalo libre de metástasis en comparación con la RT en combinación con DA y (HR, 0.41 y 0.30, respectivamente) o con prostatectomía radical (HR, 0,38 y 0.27, respectivamente).

Los autores concluyeron que la radioterapia con escalada de dosis extrema (BT) combinada con DA obtiene mejores resultados clínicos, y puede ser necesaria para el manejo de grupos de riesgo muy desfavorables como los pacientes que presentan un grado de Gleason 9-10 en la biopsia diagnóstica [39].

Estos datos requieren validación en estudios prospectivos con un diseño específico centrado en la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global. No obstante

generan una base conceptual para plantear cambios en la estrategia terapéutica habitual en pacientes de próstata de alto riesgo.

## **1.6 Justificación de la combinación de la deprivación androgénica con la radioterapia**

La justificación para combinar la supresión androgénica con la radioterapia radical procede de datos experimentales y de la práctica clínica. Sabemos desde hace muchos años que la radioterapia produce muerte celular por lesión directa en el DNA. En la última década se ha demostrado que la radioterapia también actúa sobre la membrana plasmática dando lugar a una cascada de respuestas biológicas que desembocan en la apoptosis (hidrólisis de la esfingomielina a través de la esfingomielinasa, lo que genera ceramida, que es un potente inductor de la apoptosis). Sabemos también que la radiación induce liberación de citocinas envueltas en la proliferación de fibroblastos (sobre todo TGF-beta 1, principal desencadenante de la fibrosis radioinducida) y probablemente y de forma indirecta, estimula la diferenciación de fibroblastos.

Por otro lado, es bien conocido que la deprivación androgénica produce disminución del volumen tumoral (citoreducción). Se especula que la hormonoterapia actuaría eliminando potencialmente la enfermedad hormonosensible, mientras que la radioterapia eliminaría la fracción hormonosensible. Esta citorreducción, resultaría en una disminución de la fracción hipóxica tumoral, aumentando por lo tanto la radiosensibilidad. Asociado, está descrito un enlentecimiento del ciclo celular mediado por el bloqueo androgénico que implicaría una disminución de la repoblación celular durante la irradiación. Estudios recientes indican que la deprivación androgénica puede a su vez producir muerte celular por apoptosis. Sobre esta base se ha especulado que la administración concurrente o secuencial de supresión androgénica y radioterapia podría tener un efecto aditivo (confirmado en modelos animales), o inclusive supra-aditivo [40]. Finalmente, la hormonoterapia administrada de forma adyuvante a radioterapia, actuaría esterilizando las posibles micrometástasis ocultas, mientras que la radiación mataría las células tumorales

independientemente de su hormonosensibilidad, en un fenómeno de cooperación espacial, similar al que ocurre con la quimioterapia.

La evidencia experimental de estas hipótesis procede de dos grupos de trabajo con amplia experiencia publicada. Los datos derivados de experimentos animales llevados a cabo por Zietman y cols. del Massachussets General Hospital [41], y de forma paralela, Pollack y cols. del M.D. Anderson Cancer Center [42], han demostrado la posible existencia de una respuesta apoptótica supra-aditiva entre radiación y supresión andrógénica.

Una de las líneas de investigación estudiadas postula que la DA con independencia de su acción endocrina puede tener un efecto anti-proliferativo directo a través de la inhibición de la vía de señalización de las tirosin-kinasas. Se ha descrito también un modelo por el cual la SA facilitaría el daño oxidativo radio-inducido, reduciendo la expresión bROS, e inhibiendo enzimas antioxidantes. Otras vías de investigación recientes se centran en el estudio de las consecuencias moleculares de la hipoxia y sus implicaciones en la radiosensibilidad de las células tumorales. En concreto, se ha descubierto no solo la expresión de factores angiogénicos como el VEGF y el bFGF en diversas líneas de CP humano, sino también que los andrógenos pueden estimular la angiogénesis interfiriendo en la regulación del VEGF.

Finalmente, otros grupos de trabajo han publicado la existencia de una respuesta inmune antígeno-tumoral específica mediada por CD8+, inducida por el material apoptótico celular resultante tanto del tratamiento hormonal como del tratamiento RT.

El empleo de la radioterapia es necesario en el manejo del cáncer de próstata, siendo la DA como tratamiento único subóptimo. Este asunto ha sido extensamente analizado en 3 ensayos clínicos aleatorizados con más de 2.300 pacientes. El ensayo del Intergroup T94-0110 incluyó 1205 pacientes con CP de alto riesgo tratados con DA de por vida (con aLHRH o cirugía), que fueron aleatorizados a recibir o no RT externa (RT) (65-69 Gy sobre próstata y vesículas seminales y 45 Gy en pelvis) [43]. Los resultados, recientemente actualizados demostraron que la incorporación de RT al tratamiento hormonal, aumentaba de forma significativa tanto la supervivencia global (SG) a 10 años (Hazard Ratio [HR]: 0.70;  $p < 0.001$ ) como la supervivencia cáncer específica (SCE) a 10 años (HR: 0.46;  $p < 0.001$ ), a pesar del empleo de dosis de RT que en la actualidad se consideran sub-óptimas.

En la actualidad, disponemos ya de los resultados maduros de múltiples estudios aleatorizados, mono y multi-institucionales, con más de 4000 pacientes reclutados, que han estudiado el papel de la combinación de hormonas (bloqueo androgénico) y radioterapia a dosis convencionales en el cáncer de próstata localizado [3,44,45].

Tabla 3. Estudios sobre la duración de la deprivación androgénica en combinación con dosis convencionales y altas dosis de radioterapia en cáncer de próstata de alto riesgo. ADT, androgen-deprivation therapy; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; yr, year; RT, radiotherapy; CSS, cancer-specific survival; OS, overall survival; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; BRFS, biochemical relapse-free survival; CUOG, Canadian Urologic Oncology Group; TROG, Trans-Tasman Radiation Oncology Group; ICORG, Irish Clinical Oncology Research Group; NS, non-significant; DART, duration of androgen-deprivation therapy.

Study	Patients (N)	Median follow up (years)	Duration of ADT	Outcomes
RTOG 85-31 (24)	977	7.6	0 vs. indefinitely; RT 65-70 Gy	10-yr CSS 78% vs. 84% (P=0.0052); 10-yr OS 39% vs. 49% (P=0.002)
RTOG 86-10 (25)	456	8.7	0 vs. 4 months; RT 65-70 Gy	10-yr CSS 64% vs. 77% (P=0.01); 10-yr OS 34% vs. 43% (P=0.12)
EORTC 22863 (26)	415	9.1	0 vs. 3 months; RT 70 Gy	10-yr CSS 69% vs. 89% (P=0.001); 10-yr OS 40% vs. 58% (P=0.0004)
Quebec L-100 (27)	161	5.0	0 vs. 3 vs. 10 months; RT 64 Gy	7-yr BRFS 42% vs. 66% vs. 69% (P=0.003)
Quebec L-200 (27)	325	3.7	5 vs. 10 months; RT 64 Gy	4-yr BRFS 70% vs. 70% (P=0.55)
RTOG 92-02 (28)	1,554	11.3	4 vs. 28 months; RT 65-70 Gy	10-yr CSS 84% vs. 89% (P=0.004); 10-yr OS 52% vs. 54% (P=0.36); 10-yr OS 32% vs. 45% for GS 8-10 (P=0.006)
CUOG (29)	378	6.6	3 vs. 8 months; RT 66 Gy	7-yr CSS 94% vs. 93% (P=0.24); 7-yr CSS 42% vs. 71% for high-risk (P=0.01); 7-yr OS 81% vs. 79% (P=0.7)
TROG 96.01 (30)	818	10.6	0 vs. 3 vs. 6 months; RT 66 Gy	10-yr CSS 78% vs. 81% vs. 89% (P=0.0002); 10-yr OS 58% vs. 63% vs. 71% (P=0.0005)
EORTC 22961 (31)	970	6.4	6 vs. 36 months; RT 70 Gy	5-yr CSS 95% vs. 97% (P=0.004); 5-yr OS 81% vs. 85% (P=0.65 for non-inferiority)
ICORG 97-01 (32)	276	8.5	4 vs. 8 months; RT 70 Gy	7-yr CSS 93% vs. 90% (P=NS); 7-yr OS 85% vs. 77% (P=NS)
PCS IV Quebec (33)	630	6.4	18 vs. 36 months; RT 70 Gy	10-yr CSS 87.2% vs. 87.2% (P=0.838); 10-yr OS 63.2% vs. 63.6% (P=0.429)
DART 01/05 (34)	355	5.3	4 vs. 28 months; RT 76-82 Gy	5-yr BRFS 81% vs. 90% (P=0.01); 5-yr OS 86% vs. 95% (P=0.009)



## 1.6 Escalada de dosis de radioterapia en cáncer de próstata

Debido a que los ensayos aleatorizados fase III que han demostrado beneficio con el empleo de deprivación androgénica, han empleado exclusivamente dosis de radiación consideradas convencionales (65.0-70.0 Gy), la cuestión que se deriva a continuación, de si el empleo de deprivación androgénica podría conducir a un beneficio adicional en pacientes tratados con radioterapia a dosis altas, está sin resolver.

La evidencia publicada procedente de estudios retrospectivos, estudios prospectivos fase I y II tanto mono-institucionales como de grupos cooperativos, y finalmente de ensayos aleatorizados fase III, parece haber confirmado las hipótesis de trabajo desarrolladas de que existe una relación dosis respuesta en el cáncer de próstata y que es posible y seguro incrementar la dosis de radiación en el volumen tumoral sin aumentar la toxicidad en tejidos sanos. Este aumento de la dosis ha conseguido un aumento significativo en el control bioquímico y control local, y en última instancia, todos estos datos parecen sugerir un beneficio potencial en la supervivencia causa específica (tabla 1).

Este efecto (dosis-respuesta) ampliamente documentado en los ensayos de intensificación de dosis en cáncer de próstata, ha resultado más evidente en pacientes considerados de “riesgo intermedio”. En los pacientes con enfermedad de bajo riesgo, todavía existe controversia sobre si benefician o no de dosis altas de radiación, si bien datos procedentes de estudios mono institucionales (MSKCC) como cooperativos parecen confirmar una dosis respuesta [46]. Finalmente los pacientes de alto riesgo, con potencial mortalidad derivada de enfermedad micrometastásica oculta al diagnóstico, aunque parecen beneficiarse localmente de un aumento de la dosis de radiación, su impacto en supervivencia es aún limitado.

En la actualidad, las nuevas tecnologías han permitido aumentar las dosis prostáticas con mayor seguridad y mejorar el control bioquímico en estudios randomizados [33,35,36,47,48].

La radioterapia con modulación de la intensidad (IMRT) y la arco terapia volumétrica modulada (VMAT) son técnicas avanzadas de radioterapia externa que han sido implementadas durante los últimos 10 años y que permiten obtener distribuciones de dosis adaptadas a volúmenes complejos con convexidades y concavidades. La administración de

tratamiento con gradientes importantes de dosis en distancias relativamente cortas permite disminuir las dosis en tejidos sanos como el recto, el intestino o la vejiga.

La administración de forma segura también se realiza gracias a los avances en la validación de los tratamientos en el momento de la administración con lo que se conoce como radioterapia guiada por la imagen (IGRT).

Todos estos avances han permitido aumentar las dosis prostáticas (escalada de dosis).

Una forma de escalada de dosis es la braquiterapia. La braquiterapia permanente como monoterapia está indicada en pacientes con cánceres de bajo riesgo (cT1c-T2a, Gleason 2-6 y PSA <10). En enfermos de riesgo intermedio, la braquiterapia se puede combinar con RT externa (45-60 Gy), con o sin deprivación androgénica adyuvante, pero la tasa de complicaciones aumenta.[49]

La braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) consiste en insertar temporalmente fuentes radiactivas. La combinación de RT externa (45-60 Gy) y HDR permite una escalada de dosis sin aumentar la toxicidad aguda ni la tardía en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo disminuyendo el riesgo de recurrencia. Un análisis de una cohorte de 12.745 pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo mostró que el tratamiento con braquiterapia (7,1% pacientes) (HR, 0,66; 95% CI, 0,49-0,86) o braquiterapia más RT externa (19,4% pacientes) (HR, 0,77; 95% CI, 0,66-0,90) disminuía la mortalidad específica comparada con la RT externa (73,5% pacientes) sola [50]. Las dosis más utilizadas habitualmente como sobreimpresión varían de 9,5 a 11,5 Gy x 1-2 fracciones, de 5,5 a 7,5 Gy x 3 fracciones o de 4 a 6 Gy x 4 fracciones. En la práctica habitual se combina RT externa y braquiterapia para alcanzar mejores resultados que con RT externa sola.

La adición de la deprivación androgénica a la combinación de radioterapia externa y braquiterapia en alto riesgo es frecuente. Los resultados obtenidos con esta trimodalidad son satisfactorios pero con un nivel de evidencia bajo, [51] con una supervivencia libre de progresión y supervivencia específica a los nueve años del 87% y el 91%, respectivamente. No queda claro si es la deprivación androgénica la que contribuye a mejorar los resultados. D'Amico et al. estudiaron una cohorte de 1.342 pacientes con PSA >20 y T3-T4 clínico y/o Gleason 8-10[52]. La adición de RT externa o DA a la braquiterapia no mostró ventajas respecto a la braquiterapia sola. La trimodalidad redujo la mortalidad específica por cáncer de próstata comparada con la braquiterapia sola (HR, 0,32;95% CI, 0,14-0,73). Otros análisis no han encontrado ninguna ventaja en añadir deprivación a la radioterapia externa y la braquiterapia [53].

## **1.8 Morbilidad de la combinación de la radioterapia y DA en cáncer de próstata**

Por si sola, la terapia de deprivación de andrógenos con agonistas de laLHRH puede afectar negativamente la calidad de vida con sofocos, fatiga, aumento de peso, pérdida de libido y disfunción eréctil, resistencia a la insulina, menor densidad mineral ósea con un aumento en el riesgo de fractura ósea, aumento del riesgo de padecer eventos cardiovasculares, síndrome metabólico, anemia e impacto en la función cognitiva [54].

Estos efectos secundarios evaluados por un cuestionario contestado por el paciente están en relación con las comorbilidades prevalentes de los pacientes y la duración del tratamiento.

El peso se ha asociado con la mortalidad por cáncer de próstata en hombres sometidos a tratamiento combinado, la prevalencia de la diabetes se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas. Muchos de los estudios demostraron que la DA a largo plazo se relacionaba con un mayor riesgo de fracturas: entre los hombres que sobreviven al menos 5 años, 19.4% de los que recibieron ADT tuvieron una fractura versus 12.6% de los que no reciben este tratamiento ( $p < 0.001$ ) [55]. Se recomienda una prevención de la pérdida mineral ósea mediante modificación del estilo de vida, así como el uso de bisfosfonatos en caso de osteoporosis [56].

La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo ha mejorado con el uso de radioterapia de dosis altas en asociación con la deprivación de andrógenos (AD) [57,58,59]. Aunque la frecuencia de los efectos adversos ha sido significativamente reducida por la introducción de avances técnicos en la administración de radioterapia, la toxicidad rectal y urinaria tardía sigue siendo motivo de preocupación en la escalada de dosis de radioterapia [60]. La deprivación androgénica, por otro lado, puede ser un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria y se ha asociado con una mayor mortalidad en pacientes con comorbilidades cardiovasculares (CV) previas [61,62].

Por otra parte, AD se ha relacionado con un mayor riesgo de la toxicidad rectal y urinaria relacionada con la radioterapia [7,63,64].

Esta toxicidad es relevante, ya que tanto la derivada del tratamiento de radioterapia como de la deprivación androgénica pueden ser crónicas. Bolla et al, en el estudio EORTC 22691 observa que después de la radioterapia y 6 meses de DA, la fatiga, sofocos y problemas

sexuales están aumentados significativamente ( $p < 0.001$ ); continuando 2.5 años tras el fin de la DA, en especial el insomnio inducido ( $p = 0,006$ ) los sofocos ( $p < 0,001$ ) y el menor interés por la actividad sexual ( $p < 0,001$ ). No obstante, la calidad de vida general no difirió significativamente entre los dos grupos ( $p = 0,37$ ) [65].

Es razonable que diversos investigadores promuevan ensayos como el DART 01/05 para establecer la necesidad o no de un tratamiento prolongado de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto.

## **2. Hipótesis de trabajo**

Los ensayos aleatorizados fase III han demostrado beneficio en supervivencia con el uso de la deprivación androgénica, pero se ha empleado de forma exclusiva dosis de radiación convencionales entre 65.0 Gy y 70.0 Gy. Por otra parte, la radioterapia conformacional tridimensional a dosis altas como la hormonoterapia ha demostrado una mejora significativa en el control local del cáncer de próstata fundamentalmente en pacientes de riesgo intermedio y también de alto riesgo. En la actualidad, no existen ensayos fase III publicados que analicen el beneficio adicional de la asociación de la deprivación androgénica adyuvante al tratamiento con radioterapia con intensificación de dosis.

La hipótesis de trabajo sería demostrar si la combinación de Radioterapia a dosis elevadas en combinación con la deprivación androgénica adyuvante durante 2 años podrían mejorar los resultados conseguidos con la radioterapia a dosis altas (precedida de hormonoterapia neo adyuvante y concomitante durante 4 meses) en pacientes con cáncer de próstata localizado, pero con factores de riesgo desfavorable, sin un aumento significativo de la morbilidad. Como la historia natural del cáncer de próstata es prolongada y un análisis de supervivencia llevaría más de 10 años de seguimiento, se ha elegido como objetivo preliminar a corto plazo el análisis del control bioquímico (PSA) a 3 y 5 años.

### **3. Objetivo del estudio**

Los objetivos van encaminados a determinar si la asociación de deprivación androgénica adyuvante durante dos años ofrece un beneficio adicional al conseguido mediante el uso de radioterapia a dosis altas (precedido de 4 meses de hormonoterapia neoadyuvante) en los pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, y si hay una potenciación de la morbilidad aguda o tardía derivada del empleo de la combinación de tratamientos.

### **3.1 Objetivo primario:**

1. Analizar si existen diferencias en control bioquímico (supervivencia libre de fracaso bioquímico) a 3 años (prorrogable a 5 años) en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto, tratados con hormonoterapia neoadyuvante 4 meses y RT-3D / ó IMRT a dosis altas (76-80 Gy), ante el mismo tratamiento seguido de la asociación de deprivación androgénica adyuvante durante dos años.

### **3.2 Objetivos secundarios**

1. Analizar las diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad, libre de metástasis a distancia, supervivencia global y causa específica, entre los dos brazos.
2. Analizar potenciales variables pronóstico con impacto en supervivencia.
3. Determinar la incidencia de complicaciones tardías asociadas con ambos tratamientos regímenes y realizar una evaluación específica del potencial efecto de AD en eventos urinarios, rectales y cardiovasculares (CV) tardíos.



## **4. Material y métodos**

## 4.1 Población de estudio

Los sujetos estudiados son pacientes tratados en el ensayo clínico DART 01/05 en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario de la Vall d'Hebron y en diversos centros españoles afiliados al Grupo de Investigación en Oncología Radioterápica (GICOR). (Tabla 4)

El estudio DART01 / 05 es abierto, multicéntrico, aleatorizado en fase III de AD y escalada de dosis de Radioterapia. Los sujetos de estudio son pacientes con adenocarcinoma de la de próstata histológicamente confirmado (T1c en T3, N0, M0 con factores de riesgo intermedio y altos (2005 directrices de la National Comprehensive Cancer Network), el antígeno prostático específico en suero inferior a 100 ng / ml, y un índice de Karnofsky  $\geq 70\%$ .

### DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO

- Bajo Riesgo: T1-2 a, Gleason  $\leq 6$  y PSA  $\leq 10$  ng/ml
- Alto Riesgo: T3, ó Gleason 8-10 ó PSA  $\geq 20$  ng/ml
- Riesgo Intermedio: El resto.

Los grupos de riesgo intermedio y alto son los candidatos a participar en este ensayo.

Los criterios de exclusión fueron T4, la participación regional de ganglios linfáticos, metástasis a distancia, radioterapia o cirugía pélvica previa, tratamiento hormonal neoadyuvante durante más de 3 meses, y / o el uso concomitante de quimioterapia. Las afecciones psiquiátricas o médicas graves o neoplasias sincrónicas también se consideraron los criterios de exclusión. La evaluación incluyó un examen rectal, ecografía transrectal, la tomografía abdominopélvica y la gammagrafía ósea.

Tabla 4. Miembros del Grupo Multicéntrico del GICOR y procedencia que participaron en el ensayo fase III DART 01/05 GICOR

Dr. Felipe Calvo Manuel	Hospital Gregorio Marañón
Dra. Araceli Guerrero	Hospital Son Espases
Dra. Carmen González Sansegundo	Hospital Gregorio Marañón
Dra. Ana Alvarez	Hospital Gregorio Marañón
Dr. Francesc Casas Durán	Hospital Clínic i Provincial
Dr. Víctor A. Macías Hernández/Dra. Marta. Bonet	Hospital General de Catalunya
Dr. Salvador Villà/Dra. Ana Boladeras	Institut Català d'Oncologia
Dr. Xavier Maldonado	Hospital Universitari Vall d'Hebron
Dra. M. Angeles Cabeza	Hospital Universitario 12 de Octubre
Dr. Agustí Pedro	Clínica Plató
Dra. M. Luisa Vázquez de la Torre	Hospital de Meixoeiro
Dra. Carmen Martín Vidales	Hospital Universitario de la Princesa
Dra. Almudena Zapatero	Hospital Universitario de la Princesa

## 4.2 Definiciones de los objetivos

### 4.2.1 Definición del Objetivo principal: Supervivencia libre de recidiva bioquímica (SLRB/BDFS)

El objetivo principal fue la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (SLRB/BDFS), definida como el tiempo desde la aleatorización a la progresión de la enfermedad bioquímica o muerte por cualquier causa o si el paciente era censurado en la fecha del último contacto. Se empleó el Consenso Phoenix de RTOG-ASTRO Conference definition (un aumento en el nivel de antígeno prostático específico de  $> 2$  ng / ml por encima del nadir) para definir el fallo bioquímico.

#### 4.2.2 Definición de los Objetivos secundarios:

**-Supervivencia global (SG/OS):** se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa o paciente censurando en la fecha del último contacto.

**-Supervivencia libre de metástasis (SLM/MFS):** se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de enfermedad metastásica (documentada por estudios de imágenes) o muerte por cualquier causa, y pacientes que recibieron terapia de rescate o fueron censurados.

**-Supervivencia Causa específica (SCE/CSS):** incluyó todas las muertes por cáncer de próstata o complicaciones del tratamiento, así como muertes por causas desconocidas en pacientes con cáncer activo o una recaída previamente documentada. La causa de la muerte fue registrada de forma prospectiva por el médico tratante y estaba sujeta a revisión independiente central.

**-Toxicidad tardía (LT):** se define como la máxima toxicidad registrada tras más de 90 días de haber completado el tratamiento con radioterapia.

### 4.3 Esquemas de tratamiento

Antes de la aleatorización, los pacientes fueron evaluados para verificar los criterios de selección del estudio y se estratificaron según los subgrupos de riesgo (riesgo intermedio: T1-T2 con GS 7 y / o PSA 10-20; riesgo alto: T3 y / o GS 8-10; / o PSA > 20), y la institución participante. Después de la estratificación según el subgrupo de riesgo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1: 1 para recibir 4 meses de AD neoadyuvante y concomitante combinada con radioterapia conformacional 3-Dimensional (3DCRT) ó IMRT a una dosis mínima de 76 Gy (rango 76-82 Gy) (Brazo STAD), o para recibir el mismo tratamiento seguido de 24 meses de AD adyuvante (brazo LTAD).

El régimen de terapia hormonal se basó en el utilizado en el ensayo RTOG 9202 [7] y en la práctica clínica habitual en Estados Unidos y parte de Europa. Los pacientes asignados al brazo STAD recibieron 4 meses de AD neoadyuvante y concomitante con goserelina subcutánea (2 meses antes y 2 meses combinados con HDRT). Tratamiento antiandrógeno (flutamida 750 mg por día o bicalutamida 50 mg por día) durante los primeros 2 meses de tratamiento.

Los pacientes asignados a la supresión a largo plazo (brazo LTAD) continuaron con el mismo análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante cada 3 meses por otro 24 meses. (Figura 1)

Multicenter 1:1 randomized phase III trial

PROSTATE CANCER CT1-T3N0M0		Gleason >6	PSA < 100ng/ml
S	<b>RISK GROUP</b>  1. Intermediate Risk T1-T2 with GS 7 and/or PSA 10-20  2. High Risk T3 and/or GS 8-10 and/or PSA > 20	R	<b>Arm 1: STADRT</b>
T		A	4 months Neo-CAD
R		N	+ 3DCRT (76-82 Gy)
A		D	
T		O	
I		M	<b>Arm 2: LTADRT</b>
F		I	4 months Neo-CAD
Y		Z	+ 3DCRT (76-82 Gy)
		E	+ <b>24 months AAD : Gosereline</b>

Figura 1. Esquema del estudio multicéntrico fase III DART01/05 con aleatorización 1:1. Neo-CAD: Neoadjuvant and concomitant androgen deprivation, AAD: Adjuvant androgen deprivation, GS: Gleason score, 3DCRT: 3-Dimensional conformal radiotherapy

El estudio fue aprobado por la junta de revisión independiente en cada sitio participante y se realizó de acuerdo con las disposiciones de la Declaración de Helsinki y las Guías de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización. Todos los pacientes proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes de participar en el ensayo. El diseño del ensayo, la recopilación de datos, el análisis estadístico y la interpretación se realizaron independientemente de todas las fuentes de financiación. El patrocinador del ensayo fue el Investigador Principal y fue llevado a cabo por el GICOR, ambos responsables de la recopilación de datos, el análisis estadístico, el diseño del estudio

y la preparación del manuscrito. El financiamiento fue provisto por una subvención gubernamental (No. 04/2506) del FIS (Fondo Nacional de Investigación de Salud) y un fondo AstraZeneca. AstraZeneca no tuvo ningún papel en su diseño o interpretación de los datos.

### **4.3.1 Proceso de aleatorización de pacientes**

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1: 1 para recibir 4 meses de neoadyuvante y DA concomitante combinada con radioterapia conformada tridimensional como mínimo dosis de 76 Gy (rango 76-82 Gy) (brazo STAD) o para recibir el mismo tratamiento seguido por 24 meses de DA adyuvante (brazo LTAD). La aleatorización se centralizó usando un Sistema interactivo de respuesta web. Ni los participantes ni los investigadores fueron enmascarado para la asignación del tratamiento porque el ciego no era factible.

## **4.4 Tratamiento con Radioterapia**

La radioterapia se administró mediante la técnica radioterapia conformada tridimensional (3DCRT) en la mayoría de los casos con una configuración de haces isocéntrico de 6 campos basada en un cálculo basado en el diseño de volúmenes de interés, contornos y unidades Hounsfield del TC. El volumen de planificación (PTV) incluyó la próstata y las vesículas seminales.

Dada la controversia sobre el papel de la radioterapia pélvica profiláctica y la falta de datos definitivos, la radioterapia pélvica electiva se dejó a los criterios de la centro participante. La dosis se informó en la intersección de los ejes del haz de acuerdo con los lineamientos de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU).

El tratamiento se proporcionó en fracciones diarias de 2 Gy con una dosis mínima de 76 Gy (rango 76-82 Gy). La mediana de la dosis de radiación del isocentro a la próstata fue de 78 Gy para ambos brazos, y la dosis correspondiente a las vesículas seminales fue de 56 Gy. Los campos de radioterapia se conformaron con colimadores multiláminas o bloques con forma personalizada, y se administró el tratamiento con 6-18 fotones MV. Las

restricciones de dosis para tejidos normales empleadas se obtuvieron de una publicación previa.[66]

#### **4.4.1 Definición de volúmenes de irradiación:**

La radioterapia se administró con haces de fotones de 6 a 25 MV utilizando principalmente 3D-CRT (34 pacientes tratados con RT de intensidad modulada [IMRT] con marcadores fiduciales intraprostáticos).

El volumen de planificación (PTV) incluía la próstata y la totalidad o parte de las vesículas seminales, dependiendo del riesgo de invasión de vesículas seminales [57]. Se agregó 1 cm de margen del CTV al PTV, excepto en la zona de superposición con el recto en que se redujo a 0,7 cm para minimizar la toxicidad rectal.

Debido a la controversia sobre el papel de la radioterapia pélvica profiláctica y la falta de datos definitivos, la RT electiva pélvica se dejó a los criterios de la institución participante.

- PTV : próstata +/- vesículas seminales (VVSS) (según nomogramas Partin - Roach)
    - Dosis total: CTV1 = próstata: 76.0-80.0 Gy (5 x 2.0 Gy) ; CTV2 = VVSS mínimo 50.0-54.0 Gy (5 x2.0 Gy)
  - No-irradiación ganglionar profiláctica en pacientes de riesgo intermedio; se deja a criterio del centro en pacientes de riesgo alto, estratificando después en el análisis estadístico.
  - El proceso de simulación, planificación del tratamiento y cálculo dosimétrico fue adaptado a cada centro participante siguiendo las guías y recomendaciones internacionales.
- [67]

#### **4.4.2. Prescripción de dosis:**

- La dosis fue prescrita a la isodosis mínima que abarcaba completamente el PTV.
- La dosis prescrita es la mínima dosis que abarca el 95-99% del PTV.
- La dosis máxima no debería exceder la dosis prescrita en un 7-10%.

- El punto de dosis máxima a órganos críticos fuera del PTV no debería exceder la dosis de prescripción.

El tratamiento se proporcionó en fracciones diarias de 2 Gy a una dosis mínima de 76 Gy (rango 76-82 Gy). La mediana de la dosis de radiación del isocentro a la próstata fue de 78 Gray para ambos brazos y la dosis correspondiente a las vesículas seminales fue de 56 Gy. La conformación del haz se realizó con colimadores multiláminas o bloques con forma personalizada y se administró tratamiento con fotones de 6-15 MV

#### **4.4.3. Informe de la dosis:**

La dosis se informó en la intersección de los ejes del haz de acuerdo con las directrices de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación (ICRU).

#### **4.4.4. Delimitación de volúmenes:**

- GTV (Gross Tumor Volume): La próstata era definida según su visualización en el TC. El ápex queda delimitado mediante TC con uretrograma retrógrado o RNM a criterio del centro investigador. Las VVSS se definieron según TC/RNM.

- PTV (Planning Target Volume): Proporciona un margen de seguridad alrededor del CTV (Clinical Target Volume) para compensar las variaciones o incertidumbres de la puesta en tratamiento y la movilidad intrínseca orgánica. A criterio del centro investigador, por lo general, se agregó 1 cm de margen del CTV al PTV, excepto en la zona de superposición con el recto en que se redujo a 0,7 cm para minimizar la toxicidad rectal.

- Los órganos críticos incluyen: recto, cabezas femorales y vejiga.

#### **4.4.5. HDV (Histogramas Dosis Volumen) - Criterios de restricción:**

- Se aceptaba que el 95-99% del PTV recibiera al menos el 100% de la dosis prescrita.  
 - La dosis limitante aconsejada para los órganos críticos estará basada en los siguientes criterios de restricción:

Recto:  $V_{70} \leq 30\%$ ;  $V_{r60} = 40-50\%$



Dosis rectal media < 48 Gy

Vejiga: V70 ≤ 40%

Cabezas femorales: V52 ≤ 5%

#### **4.4.6. Verificación y Control de Calidad:**

El tratamiento se verificó utilizando dispositivos de imagen de portal electrónico de acuerdo con los protocolos de control de calidad en cada centro. La mayoría de centros realizó una verificación portal de todos los campos de tratamiento con una frecuencia aproximada semanal.

### **4.5 Variables de estudio**

Las variables de estudio fueron para el análisis de supervivencias:

- la edad
- el estadio T (T3 vs T1-2)
- el antígeno prostático específico previo (> 20 ng / ml vs. ≤ 20 ng / ml)
- la puntuación de Gleason (> 7 vs ≤ 7)
- el número de biopsias de próstata positivas
- el grupo de riesgo según el NCCN 2005 (alto riesgo e intermedio)
- el brazo de tratamiento (deprivación androgénica larga o corta)
- la dosis de radiación
- el tratamiento o no de la pelvis con radioterapia (sí / no)
- el nadir de PSA
- el tiempo a la recuperación de la testosterona.

Las variables de estudio para el análisis de la toxicidad tardía fueron:

a) Eventos recogidos como Toxicidad Cardiovascular (CV) según la OMS:

- infarto de miocardio (MI)

- accidente cerebrovascular (ACV)
- enfermedad de la arteria coronaria
- miocardiopatía isquémica
- angina
- arritmia cardíaca
- insuficiencia cardíaca congestiva
- enfermedad arterial periférica
- trombosis (arterial o venosa)

b) Toxicidad derivada del tratamiento combinado de deprivación androgénica y radioterapia a nivel rectal y vesical:

- el brazo de tratamiento
- la edad del paciente
- la historia de DM
- la historia de enfermedad intestinal previa
- el antecedente de una manipulación quirúrgica de la próstata
- el uso de anticoagulantes
- el uso de antiagregantes plaquetarios
- la toxicidad rectal o urinaria de grado 2 previa
- el estadio clínico
- la T
- si se efectuó RT pélvica
- la dosis media de radiación en el punto ICRU para la próstata
- IMRT versus 3D-CRT
- variables dosimétricas específicas ( volumen rectal absoluto, volumen de la vejiga, Vrectal 60 Gy, Vrectal 70 Gy y Vvesical 70 Gy).

#### **4.6 Seguimiento de los pacientes**

Los pacientes fueron revisados al menos cada 3-6 meses durante los primeros 3 años. El seguimiento medio ha sido de 63 meses. A partir del cuarto año las revisiones serían

anuales. Todas las revisiones han de incluir: mínima historia, determinación de morbilidad GI y GU, tacto rectal, analítica básica, hemoglobina, testosterona y PSA previo al tacto rectal. Se obtuvieron Gammagrafías óseas y TAC en presencia de síntomas, elevación de PSA o signos bioquímicos que sugieran la presencia de metástasis óseas o recidiva bioquímica. Se aconsejaba en estos casos biopsia prostática confirmatoria.

Las decisiones sobre la terapia de rescate se basaron en los criterios del investigador de cada centro participante.

Una densitometría basal anual o bianual fue recomendada pero no obligatoria.

La determinación de la morbilidad se midió según la escala de la RTOG.

## **4.7 Metodología estadística**

### **4.7.1 Metodología estadística para el análisis de supervivencias**

Sobre la base de estudios previos, estimamos que la supervivencia bioquímica libre de enfermedad a los 5 años en el brazo STAD sería del 60% en el grupo de alto riesgo y del 70% en el grupo o riesgo intermedio. Se esperaba que agregar 2 años de AD aumentase esta tasa a 75% y 85%, respectivamente. Suponiendo que los riesgos entre los 2 grupos fueran proporcionales y aceptando un riesgo alfa de 2 colas de 0.05 con una potencia (1 - beta) de 0.80, el tamaño de muestra propuesto fue de 307 pacientes distribuidos por igual entre las 2 muestras. Suponiendo una pérdida del 15%, el tamaño de muestra requerido fue de 350 pacientes. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar, con pacientes analizados de acuerdo con el grupo de tratamiento.

La prueba de chi al cuadrado se utilizó para evaluar las diferencias en el paciente y en las características del tratamiento para las variables categóricas y para las diferencias en las tasas de seleccionados toxicidades y el peor grado de toxicidad general. Se empleó a prueba t Student, análisis de varianza o la prueba de Mann-Whitney según el tipo y la distribución de las variables a evaluar, las diferencias en los pacientes y las características del tratamiento para datos continuos.

El análisis de supervivencia se realizó utilizando las curvas de Kaplan-Meier, [67] y el log-rank. Se utilizó la prueba (Mantel-Cox) para comparar la supervivencia entre los subgrupos. [68] Los investigadores consideraron 5 años como el punto para informar los porcentajes de supervivencia, porque las diferencias en el resultado del tratamiento se esperaban en este momento. Se prevee efectuar análisis adicionales de los principales puntos finales a los 10 años para fortalecer la precisión del efecto del tratamiento. Se realizó un análisis de regresión de Cox multivariante para identificar factores pronósticos potenciales que afectan el riesgo de fallo bioquímica [69]. Las variables incluidas en el análisis fueron: la edad del paciente, estadio T (T3 vs. T1-2), el PSA pretratamiento ( $> 20$  ng / mL vs.  $\leq 20$  ng / mL), el grado de Gleason ( $> 7$  vs.  $\leq 7$ ), el número de biopsias positivas de próstata, el brazo de tratamiento (STAD vs. LTAD), la dosis de radiación, si hubo radioterapia pélvica (sí / no) y el nadir del PSA.

El análisis univariado fue el primero llevado a cabo para evaluar la posible relación con la progresión bioquímica libre de tiempo de supervivencia. Las variables con una significación estadística por debajo de 0.25 se tomaron en cuenta para construir el modelo multivariado. El método Wald forward se usó para seleccionar variables en el modelo de riesgo proporcional de Cox. Se calcularon todos los hazard ratios (HR) utilizando los modelos de riesgo proporcional de Cox y expresado en relación con el grupo de control.

A pesar del poder limitado del modelo, el diseño de la prueba incluye una planificación de análisis de subgrupos en términos de eficacia del tratamiento mediante la comparación de los tratamientos dentro de las 2 categorías de riesgo, a saber, cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. El análisis se llevó a cabo utilizando SPSS® para Windows versión 19 (IBM Corp., Armonk, Nueva York, ESTADOS UNIDOS). Este ensayo se registró en ClinicalTrials.gov (NCT 02175212) y en la Clínica de la UE. Registro de ensayos (EudraCT 2005-000417-36).

#### **4.7.2 Metodología estadística para el análisis de la toxicidad**

La incidencia de efectos adversos tardíos se calculó como la presencia de la toxicidad en grado máximo por paciente dividido por el número de pacientes en cada brazo. El Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher se utilizó para evaluar las diferencias en el paciente y las características del tratamiento para variables categóricas.

La t test , análisis de varianza o prueba de Mann-Whitney, se empleó dependiendo del tipo y la distribución de las variables, para evaluar las diferencias en los pacientes y las características del tratamiento para datos continuos. El método de incidencia acumulada fue utilizado para estimar el tiempo hasta la toxicidad tardía. Los grupos de tratamiento fueron comparados usando la prueba de Gray. La muerte por cualquier causa fue considerado un riesgo competitivo.

Se realizó una regresión de Fine y Gray para identificar factores que afectan el riesgo de toxicidad rectal tardía grado  $\geq 2$  y urinaria y el riesgo de eventos CV, con ajuste para el brazo de tratamiento (STAD frente a LTAD) junto con otros factores clínicos relevantes.

## **4.8 Análisis de la toxicidad**

### **4.8.1 Análisis de la toxicidad aguda**

Los efectos tóxicos agudos y tardíos se evaluaron con el uso del Esquema de puntuación de morbilidad por radiación del Grupo de Oncología de Terapia de Radiación EORTC [19]. Para fines de análisis, los elementos urinarios y rectales específicos (hematuria, obstrucción uretral, retención urinaria y hemorragia rectal) se clasificaron de acuerdo con los Criterios de terminología común del National Cancer Institute para eventos adversos (CTCAE v 3.0)

### **4.8.1 Análisis de la toxicidad tardía**

En la visita basal se recogieron datos sobre la comorbilidad intestinal y urinaria, los factores de riesgo cardiovasculares (CV) basales, incluyendo la enfermedad cardiovascular prevalente, la hipertensión arterial (HTN) y la diabetes mellitus (DM).

Los efectos adversos tardíos de la radiación se evaluaron en cada visita de seguimiento utilizando los criterios de puntuación de morbilidad por radiación de la Organización Europea de Investigación y tratamiento de Cancer (EORTC / RTOG). Se empleó la escala

de la CTCAE V 3.0 para elementos específicos tales como: sangrado rectal, estenosis uretral, incontinencia o hematuria y para otras toxicidades.

Los eventos cardiovasculares se definieron de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la presencia de cualquiera de los siguientes:

- infarto de miocardio (MI)
- accidente cerebrovascular (ACV)
- enfermedad de la arteria coronaria
- miocardiopatía isquémica
- angina
- arritmia cardíaca
- insuficiencia cardíaca congestiva
- enfermedad arterial periférica
- trombosis (arterial o venosa)

Las variables incluidas en el análisis de toxicidad urinaria y rectal fueron: el brazo de tratamiento, la edad del paciente, la historia de DM, la historia de enfermedad intestinal previa o el antecedente de una manipulación quirúrgica de la próstata, el uso de anticoagulantes, el uso de antiagregantes plaquetarios, la toxicidad rectal o urinaria de grado 2, el estadio clínico, la T, si se efectuó RT pélvica, la dosis media de radiación en el punto ICRU para la próstata, IMRT versus 3D-CRT y variables dosimétricas específicas : ( volumen rectal absoluto, volumen de la vejiga, Vrectal 60 Gy, Vrectal 70 Gy y Vvesical 70 Gy).

Se analizaron como variables continuas: la edad del paciente, la dosis de radiación, y los volúmenes de vejiga y recto. Las variables con significación estadística  $<.05$  en el análisis invariante y las variables consideradas de relevancia clínica fueron incluidas en el modelo multivariado. El análisis multivariado final fue elegido principalmente de acuerdo con la relevancia clínica y la significación estadística. Todas las hazard ratios (HR) se calcularon utilizando modelos de regresión de Fine y Gray expresadas en relación con el grupo de control. Los valores de la  $p$  (two-sided)  $< 0.5$  se consideraron estadísticamente significativos. El análisis fue realizado empleando el paquete estadístico IBM SPSS para Windows versión 19 (IBM. Armonk, NY) y el paquete estadístico R project.

La información obtuvo usando un historial específico y verificado los registros clínicos. Para el análisis, los eventos se midieron a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha del evento o la última visita de seguimiento.

## **5. Resultados**



Entre noviembre de 2005 y de diciembre de 2010, se incluyeron un total de 362 pacientes en el estudio de 10 centros en toda España. De los 362 pacientes, 7 no cumplieron con el criterios de inclusión, dejando 355 pacientes elegibles que fueron asignados aleatoriamente al grupo STAD (178 pacientes) o el grupo LTAD (177 pacientes). Los grupos de tratamiento estaban bien equilibrados, sin diferencias significativas en los aspectos demográficos, relacionados con tumores o características del tratamiento (tabla 1). Se confirmó la adherencia al protocolo de tratamiento en 170 de los 178 pacientes en el grupo STAD (96%) y en 169 de los 177 pacientes en el grupo LTAD (95%) (figura 2).

Tabla 5: Características de los pacientes basales y del tratamiento recibido en el protocolo DART 01/05

		STAD (178)	LTAD (177)	Valor p
<b>Edad media, años (rango)</b>		72 (54-85)	71 (56-82)	0.979
<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Intermedio</b>	81 (45%)	85 (48%)	0.671
	<b>Alto</b>	97 (55%)	92 (52%)	
<b>Estadio T</b>	<b>T1</b>	42 (24%)	38 (21%)	0.690
	<b>T2</b>	103 (58%)	100 (57%)	
	<b>T3</b>	33 (18%)	39 (22%)	
<b>Valor de PSA medio (rango)</b>		11 (3.4-66)	11.1 (3.1-72)	0.942
<b>&lt;10 ng/ml</b>		74 (42%)	80 (45%)	
<b>10-20 ng/ml</b>		64 (36%)	61 (35%)	
<b>&gt;20 ng/ml</b>		40 (22%)	36 (20%)	

<b>Grado de Gleason</b>	<b>≤6</b>	30 (17%)	21 (12%)	0.415
	<b>7</b>	103 (58%)	110 (62%)	
	<b>8-10</b>	45 (25%)	46 (26%)	
<b>Biopsias positivas (mediana)</b>		4 (1-16)	4 (1-13)	0.304
<b>Dosis Media en la próstata (Gy)</b>		78 (64-82.2)	78 (30.6-88.4)	0.872
	<b>&lt;78 Gy</b>	51 (29%)*	43 (25%)#	
	<b>≥78 Gy</b>	122 (71%)	128 (75%)	
<b>RT pélvica</b>	<b>Yes</b>	28 (16%)	20 (12%)	0.278
	<b>No</b>	145 (84%)	148 (88%)	
	<b>Desconocida</b>		3	
<b>RT pélvica</b>	<b>Riesgo Intermedio</b>	2	2	1.000
	<b>Alto riesgo</b>	26	18	
<b>Mediana de dosis de RT pélvica (Gy)</b>		46 (34.7-56)	46 (30.6-46)	0.832
<b>Duración de la DA antes de RT</b>		2.2 (0.3-7.7)	2.2 (0.5-7.8)	n.s
<b>Tratamiento de rescate</b>				
	<b>Deprivación androgénica</b>	14(8%)	8 (5%)	
	<b>Otros tratamientos</b>	1 (1%)	0	
<b>Tiempo desde aleatorización a tratamiento de rescate (meses)</b>		25.9 (7.1-71.4)	54.7 (41.6-66.0)	

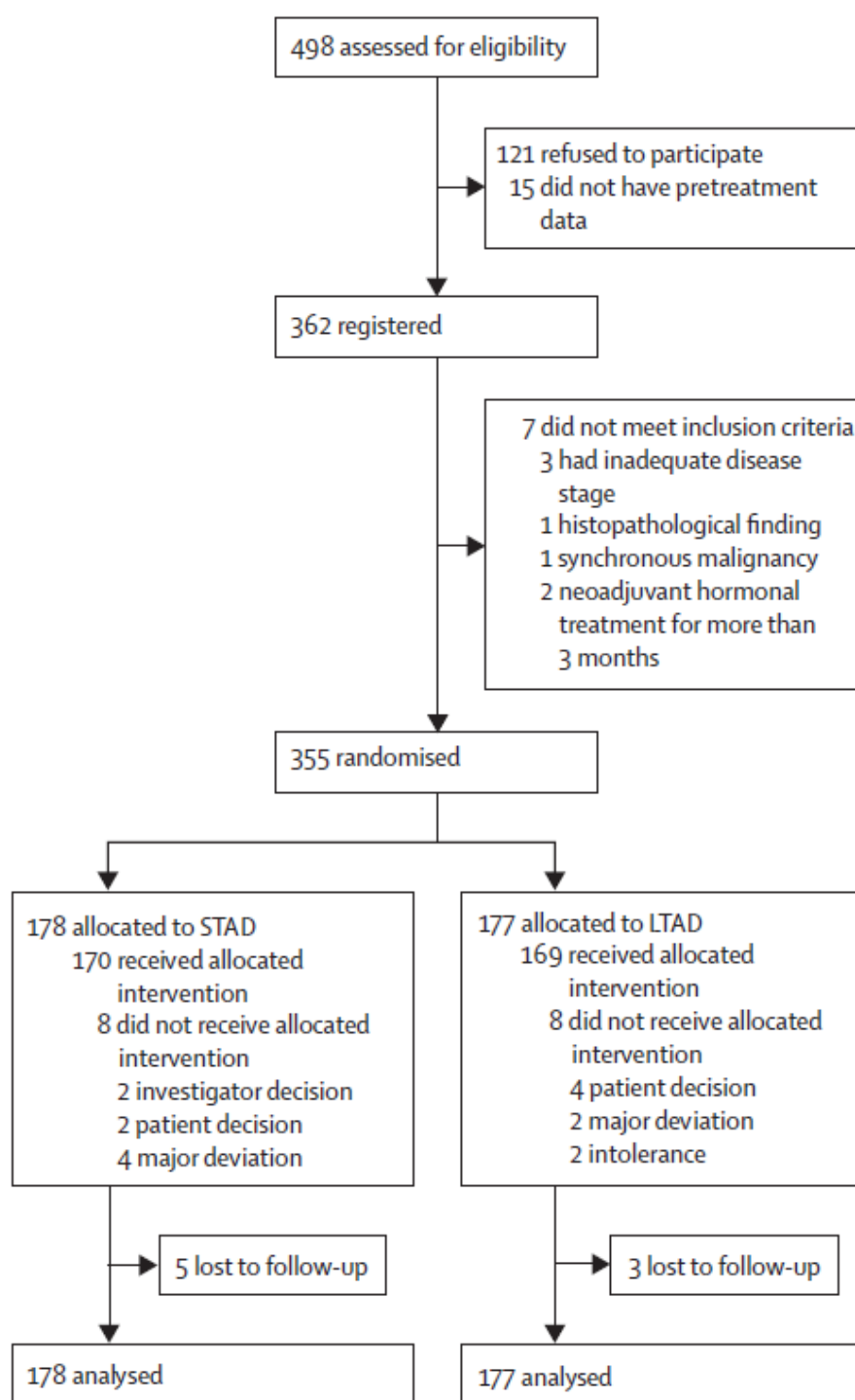


Figura 2. Adherencia al protocolo en el ensayo DART 01/05

### 5.1 Objetivo principal: Supervivencia libre de progresión bioquímica

La mediana de seguimiento para toda la serie fue de 63 meses (rango 2 a 102), 61 meses (rango 2-102) en el grupo STAD y 64 meses (rango 4-98) en el grupo LTAD ( $p = 0.838$ ). La probabilidad a 5 años de BDFS (figura 3) fue significativamente mayor, 90% en el grupo con LTAD (intervalo de confianza [IC] 95%: 87% -92%) en comparación con 81% en el grupo con STAD (IC 95%: 78 % -85%),  $p=0.019$ .

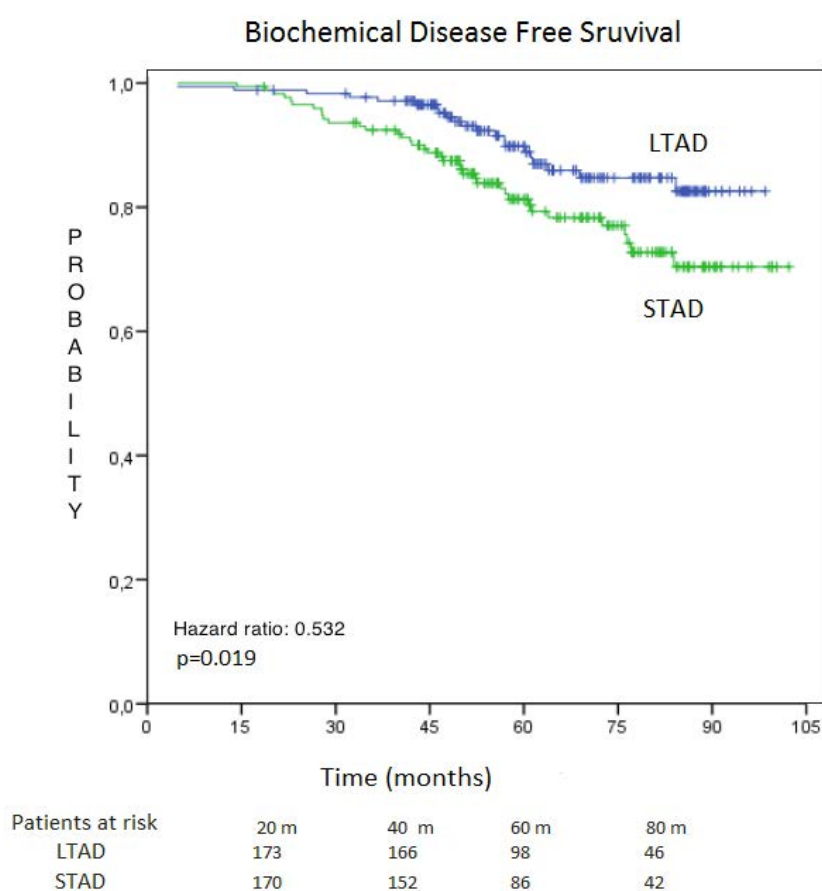


Figura 3. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS). STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

En el análisis estratificado ajustado para el subgrupo de riesgo (figura 4 y 5), el beneficio en 5 años de supervivencia bioquímica libre de enfermedad fue más evidente en el alto riesgo población (88% en LTAD [IC del 95%: 84% -92%] vs. 76% en STAD [IC del 95%: 71% -80%];  $p = 0.05$ ) que en la población de riesgo intermedio (92% en LTAD [IC 95% 89% -95%] vs. 88% en STAD [IC 95% 84% -91%];  $p = 0.17$ ).

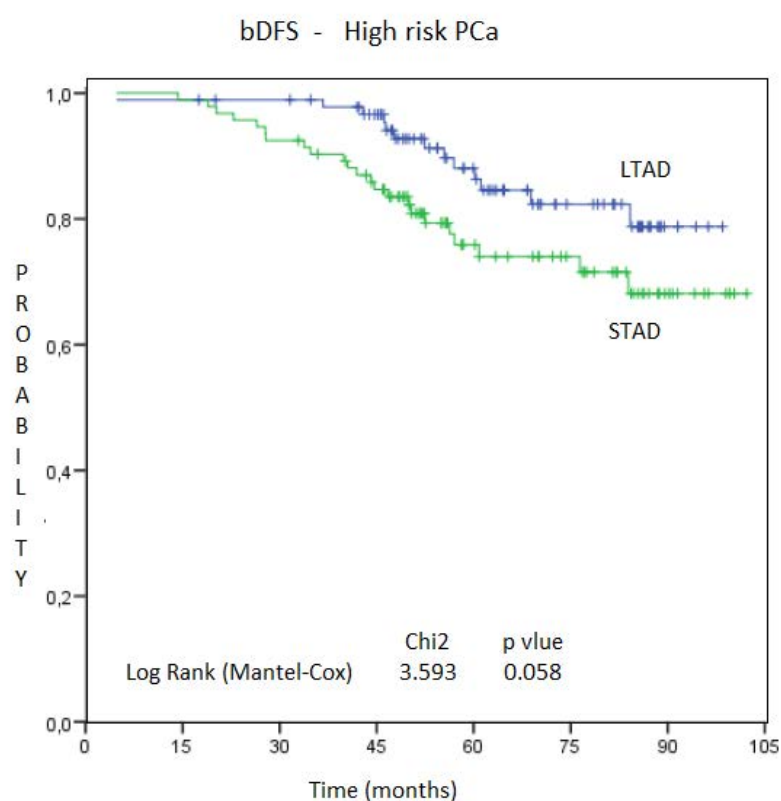


Figura 4. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (bDFS) en pacientes de alto riesgo. STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

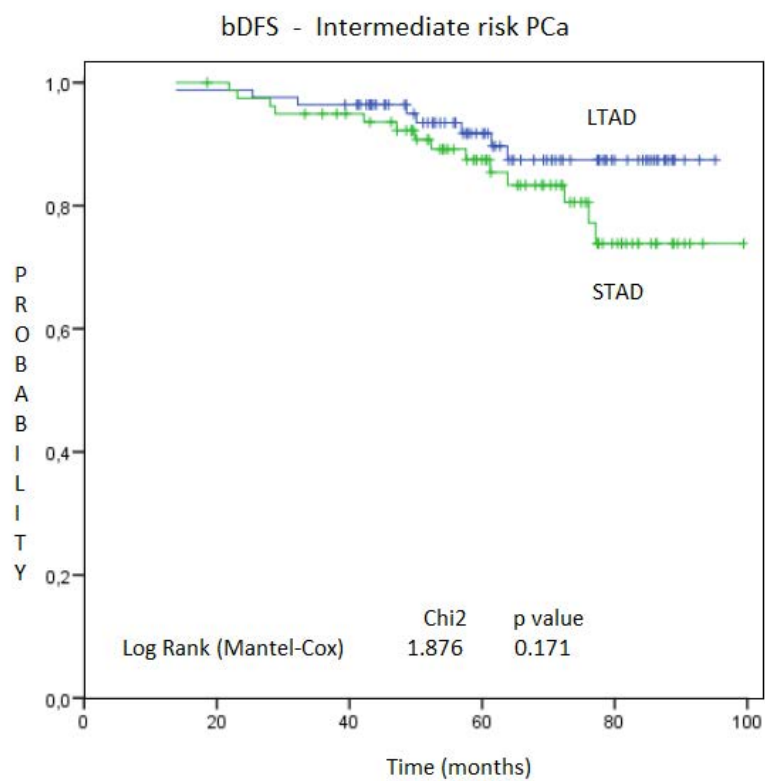


Figura 5. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS) en pacientes de riesgo intermedio .STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

## 5.2 Objetivos secundarios

### 5.2.1 Supervivencia global

La supervivencia global a cinco años fue significativamente mejor después de LTAD 95% (95% CI 93-97) frente a 86% (86-89) con STAD ( HR 2.48; 95% CI 1.31 – 4.68);  $p=0.09$  (figura 6).

En el análisis estratificado según subgrupos de riesgo (figura 7-8), este beneficio en la supervivencia global con LTAD en comparación con STAD fue significativamente mayor sólo para pacientes con enfermedad de alto riesgo (LTAD, 96%, IC 95% 94% -98%; STAD, 82%; IC del 95%: 77% -86%;  $p = 0.01$ ) pero no en aquellos en el subgrupo con enfermedad de riesgo intermedio (LTAD, 94%, IC 95% 91% -96%; STAD, 91%; IC 95% 88% -95%;  $p = 0.31$ ).

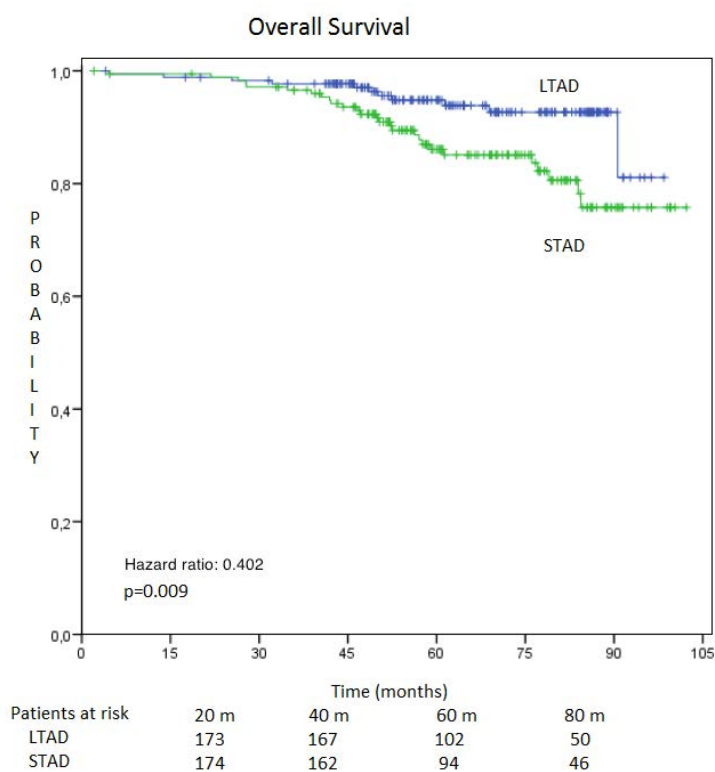


Figura 6. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia global (OS) en pacientes de riesgo intermedio y alto conjuntamente .STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

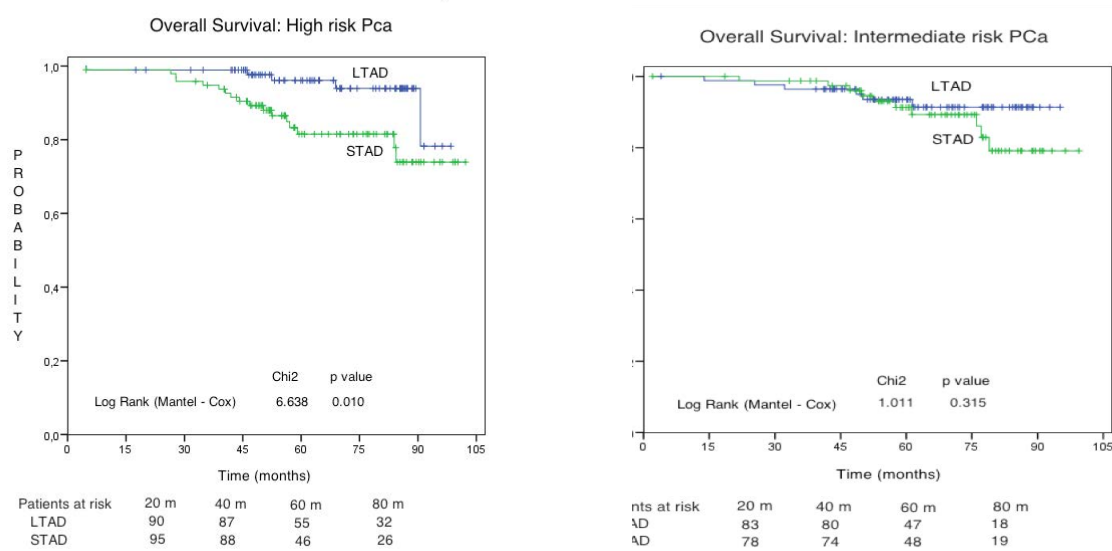


Figura 7. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia global (OS) en pacientes de riesgo intermedio y alto separados.

### 5.2.2 Supervivencia libre de metástasis y supervivencia causa específica

La supervivencia libre de metástasis a los cinco años fue significativamente mayor en el grupo de LTAD (94% vs. 83%; HR 2.31; IC 95% 1.23-3.85) (figura 8). Sin embargo, el análisis estratificado de acuerdo con los subgrupos de riesgo no pudo mostrar una diferencia significativa entre pacientes de riesgo intermedio y alto (figura 9). La supervivencia libre de metástasis a los 5 años para pacientes de alto riesgo fue del 94% (IC del 95%: 91% -96%) en el grupo de LTAD y del 79% (IC del 95%) 74% -83%) en el brazo STAD ( $p = 0.18$ ). La supervivencia libre de metástasis a los 5 años para los pacientes de riesgo intermedio fue del 94% (IC 95% 91% -96%) en el brazo LTAD y 89% (IC 95% 85% -93%) en el brazo STAD ( $p = 0.12$ ).



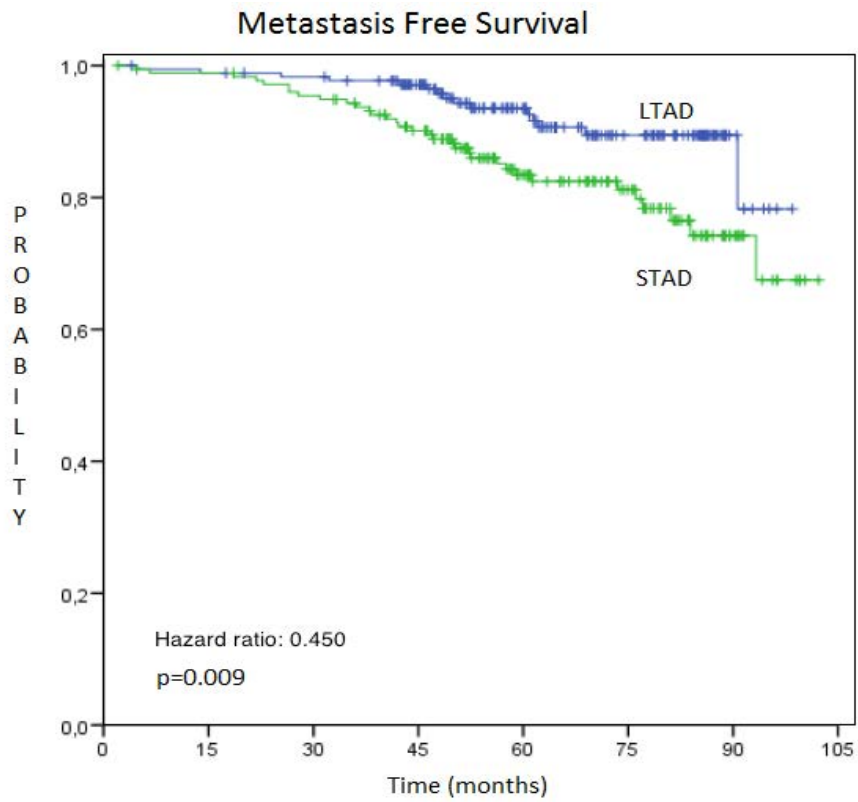


Figura 8. Estimación actuarial de la supervivencia libre de metástasis en pacientes de riesgo intermedio y alto conjuntamente. STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

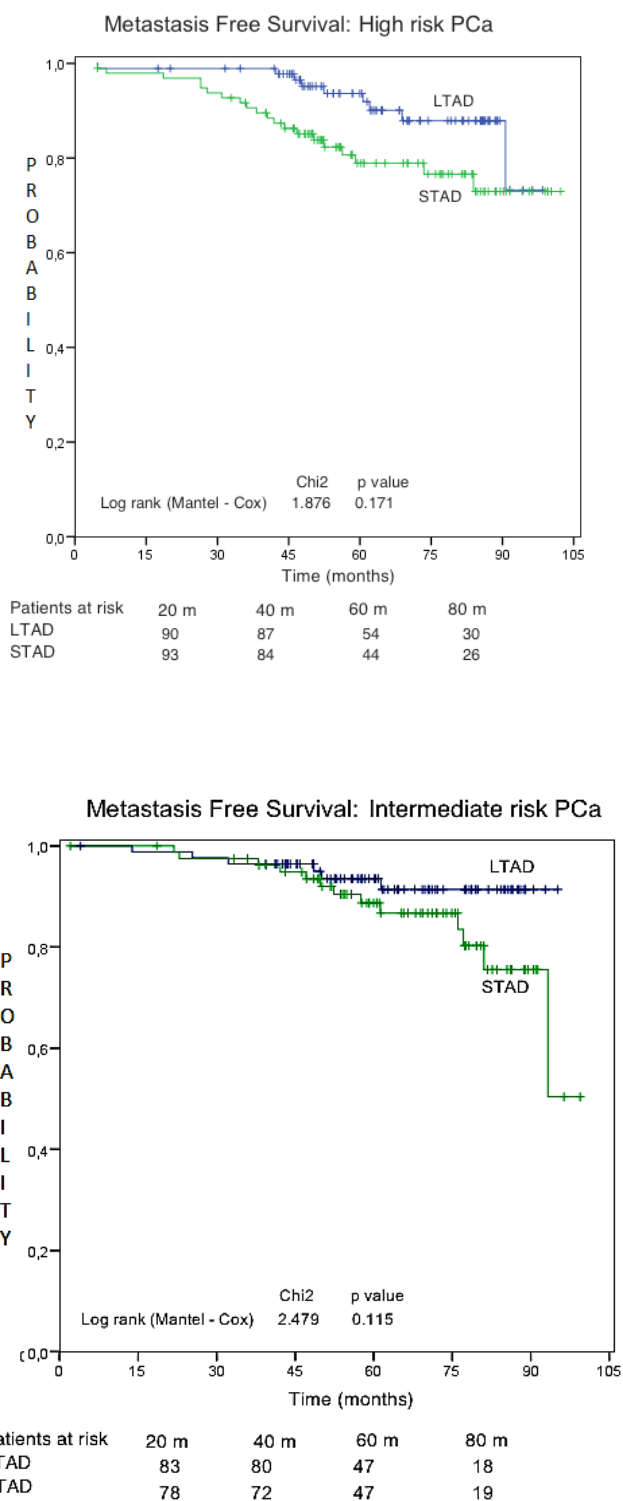


Figura 9. Estimación actuarial de la supervivencia libre de metástasis en pacientes de riesgo intermedio y alto por separado. STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

Se evidenciaron diferencias en cuanto a la supervivencia causa específica entre grupos.  
( $p=0,021$ )

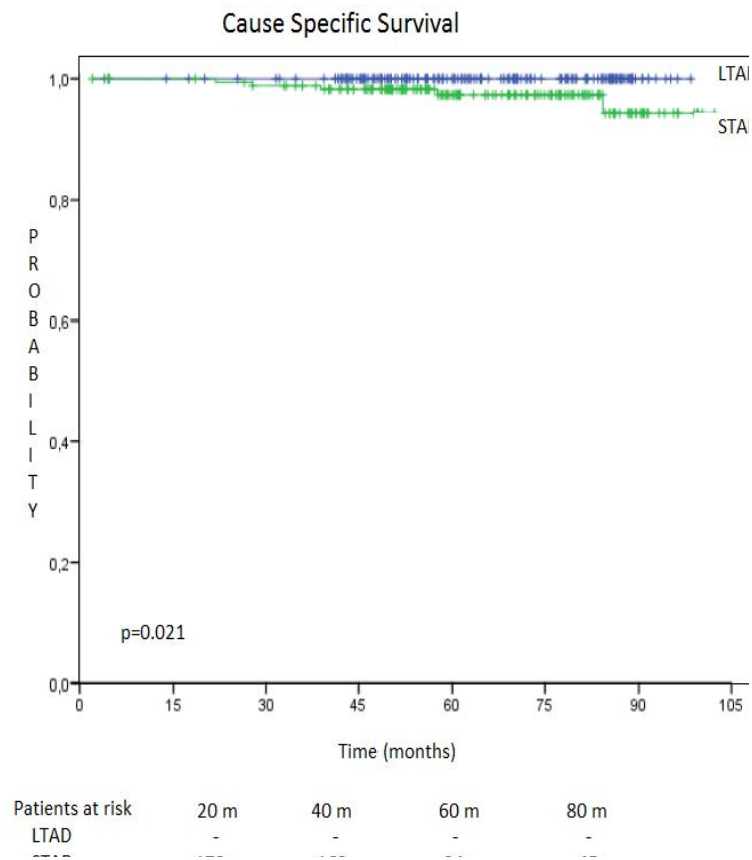


Figura 10. Estimación actuarial de la supervivencia causa específica el los grupos de estudio.  
STAD: Short term androgen deprivation. LTAD: Long term androgen deprivation

En la figura 11 se puede apreciar el beneficio del efecto de la duración de la deprivación androgénica estratificado por grupos de riesgo

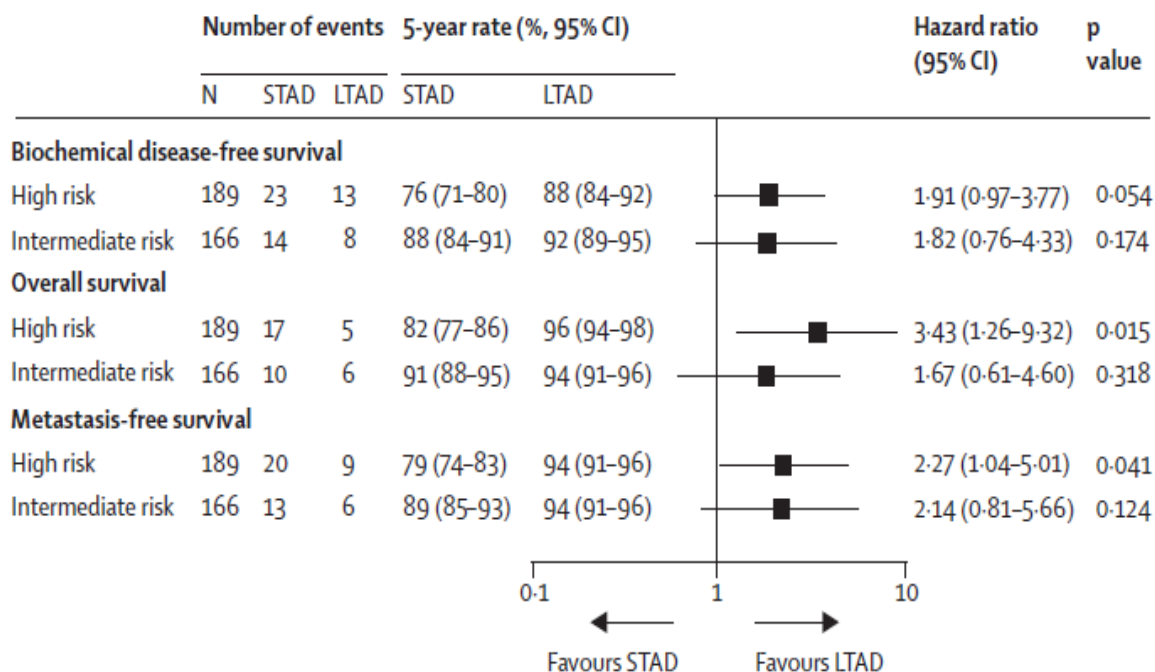


Figura 11: beneficio del efecto de la duración de la deprivación androgénica estratificado por grupos de riesgo

### 5.3 Factores pronóstico de control bioquímico

Los resultados del análisis multivariado mostraron que los factores pronóstico independientes que afectan al fracaso bioquímico fueron la edad del paciente (HR 0.94; IC del 95% 0.90-0.98), la dosis de radioterapia (HR 0.94; IC 95% 0.89-0.98), el nadir del antígeno prostático específico (HR 5.12; IC 95% 1.39-18.75) y el brazo de tratamiento (HR 2.17; IC del 95%: 1.17-4.01) (Tabla 6)

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Patient age	0.946 (0.907–0.988)	0.012	0.941 (0.900–0.985)	0.008
Treatment group (STAD vs LTAD)	1.881 (1.101–3.215)	0.021	2.171 (1.178–4.002)	0.013
Radiation dose	0.950 (0.902–1.000)	0.051	0.943 (0.899–0.988)	0.014
PSA nadir	6.211 (2.296–16.799)	<0.001	5.123 (1.399–18.757)	0.014
Pelvic radiotherapy	0.734 (0.380–1.419)	0.35	0.953 (0.414–2.197)	0.91
T stage (T3 vs T1-2)	1.243 (0.681–2.270)	0.47	1.552 (0.699–3.445)	0.28
Pre-treatment PSA (>20 ng/mL vs ≤20 ng/mL)	1.794 (1.037–3.105)	0.037	1.841 (0.809–4.187)	0.14
Gleason score (>7 vs ≤7)	1.287 (0.731–2.267)	0.38	1.398 (0.626–3.120)	0.41
Number of positive biopsy samples	1.064 (0.967–1.172)	0.21	1.067 (0.966–1.179)	0.19

Tabla 6: Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo para fallo bioquímico.

## 5.4 Mortalidad y toxicidad

### 5.4.1 Mortalidad

En la fecha del análisis, 38 (11%) de 355 pacientes habían muerto; 27 en el grupo de privación de andrógenos a corto plazo y 11 en el grupo de privación de andrógenos a largo plazo. La causa de la muerte fue cáncer de próstata en solo cinco pacientes. Todos ellos estaban en el brazo de privación de andrógenos a corto plazo. 17 pacientes murieron de cáncer, pero no de próstata (13 [7%] en el grupo a corto plazo vs cuatro [2%] en el de largo plazo), ocho a causa de insuficiencia cardíaca (tres [2%] frente a cinco [3%]) y ocho por otras causas (cinco [3%] frente a tres [2%]).

### 5.4.2 Toxicidad rectal y urinaria

Las características basales de los pacientes de ambos brazos de tratamiento se describen en la tabla 6. Ambos brazos están bien balanceados en términos de características basales de su enfermedad y comorbilidades presentes en el registro.

<b>DM prevalente</b>	SI	40 (23%)	28 (16%)	0.138
	No	137 (77%)	147 (84%)	
<b>HTN prevalente</b>	SI	51 (29%)	38 (22%)	0.142
	No	127 (71%)	139 (78%)	
<b>MI prevalente</b>	SI	34 (19%)	29 (16%)	0.579
	No	144 (81%)	148 (84%)	
<b>CVA prevalente</b>	SI	4 (2%)	7 (4%)	0.379
	No	174 (98%)	170 (96%)	
<b>N.º factores de riesgo CV</b>	1	53 (30%)	57 (32%)	0.107
	2	18 (10%)	7 (4%)	
	3	0	1(1%)	
<b>Mediana de dosis RT (Gy)</b>		78.0 (64.0–82.2)	78.0 (30.6–88.4)	
	<78 Gy	51 (29%)*	43 (25%)#	0.872
	≥78 Gy	122 (71%)	128 (75%)	
<b>RT pélvica</b>	SI	28 (16%)	20 (12%)	0.278
	No	145 (84%)	148 (88%)	
	N.D..		3	
<b>Dosis media RT en pelvis (Gy)</b>		46.0 (34.7–56.0)	46.0 (30.6–46.0)	0.832

Tabla 7. Características basales de los pacientes atendiendo a los factores predisponentes de toxicidad tardía. STAD: Short-term androgen deprivation; LTAD: Long-term androgen deprivation; DM: Diabetes mellitus; HTN: Hypertension; MI: Myocardial infarction; CVA: cerebrovascular accident; CV: Cardiovascular; RT: Radiotherapy; \*173 pacientes evaluables; # 171 pacientes evaluables. La enfermedad de riesgo intermedio se definió como un estadio clínico de T1 a T2 con un grado de Gleason de 7 y / o nivel de PSA de 10-20 ng / ml; alto riesgo como estadio clínico de T3 y / o grado de Gleason de 8 a 10 y / o nivel de PSA de más de 20 ng / ml

Las toxicidades urinarias y rectales tardías máximas (grado  $\geq 2$ ) por paciente se resumen en la Tabla 8. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

	STAD	LTAD	Valor p
<b>Toxicidad Rectal</b>			
Grado 2	12 (6.7%)	16 (9%)	0.564
Grado 3	2 (1.1%)	3 (1.7%)	
Grado 4	0	0	
Sangrado rectal $gr \geq 2$	12 (6.8%)	14 (7.9%)	
Dolor rectal $gr \geq 2$	2 (1.1%)	2 (1.1%)	
<b>Toxicidad Urinaria</b>			
Grado 2	10 (5.6%)	9 (5.1%)	0.742
Grado 3	5 (2.8%)	4 (2.2%)	
Grado 4	0	1 (0.5%)	
Frecuencia miccional $gr \geq 2$	6 (3.4%)	5 (2.8%)	
Estenosis uretral $gr \geq 2$	3 (1.7%)	4 (2.3%)	
Hematuria $gr \geq 2$	6 (3.4%)	2 (1.1%)	

Tabla 8: Toxicidad crónica por radioterapia. Los datos están en n (%). Todas las complicaciones se resolvieron excepto dos casos de estenosis uretral (uno en el brazo STAD y otro en el brazo LTAD) y un caso de incontinencia urinaria en el brazo de STAD. \*Estenosis uretral

La incidencia acumulada a los 5 años de toxicidad rectal tardía fue del 11,1% (95% IC 6.4% -15.8%) y 7.6% (IC 95% 3.6% -11.6%) para LTAD y STAD, respectivamente (P=0.345) (Figura 10).

La toxicidad rectal de grado  $\geq 2$  más frecuente fue el sangrado rectal, que se presentó en 14 pacientes (7,9%) y 12 pacientes (6,8%) en el grupo LTAD y STAD respectivamente. Solo 5 pacientes experimentaron complicaciones rectales grado 3 (3 pacientes en el grupo de LTAD y 2 en el de STAD).

Todos los efectos adversos rectales se resolvieron sin secuelas.

No hubo complicaciones de grado 4 o 5.

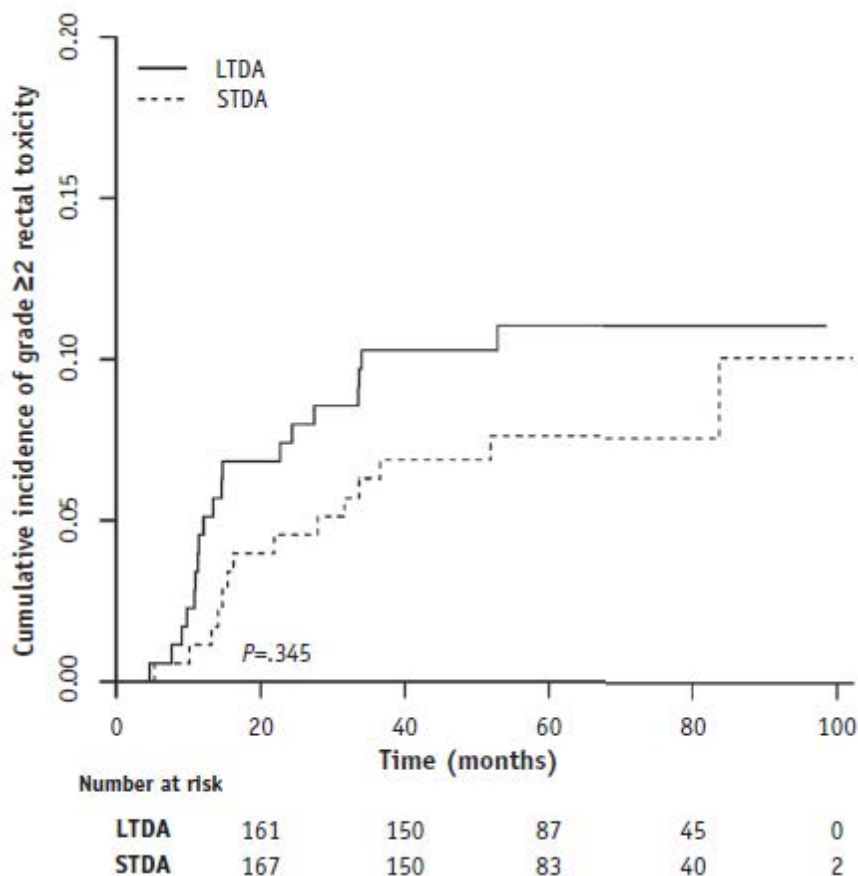


Figura 12. Tiempo al desarrollo de toxicidad rectal tardía grado  $\geq 2$  por brazo de tratamiento ( $p=0.345$ ). LTDA: long-term androgen deprivation; STDA: short term androgen deprivation.

La incidencia acumulada de toxicidad urinaria a los 5 años de grado  $\geq 2$  urinario fue del 8.2% (IC del 95%: 3.8% -12.6%) y del 7.3% (95% IC 3.4% -11.2%) para LTAD y STAD, respectivamente ( $P=0.912$ ) (Fig.11). Las complicaciones de grado 3 ocurrieron en 9 pacientes (4 en el grupo de LTAD y 5 en el grupo de STAD). Un paciente (grupo de LTAD) experimentó toxicidad de grado 4. Todas de las complicaciones urinarias se resolvieron sin secuelas, excepto 3 casos de estenosis uretral, 1 caso de incontinencia urinaria y 1 caso de retención urinaria. No hubieron complicaciones urinarias tardías de grado 5.



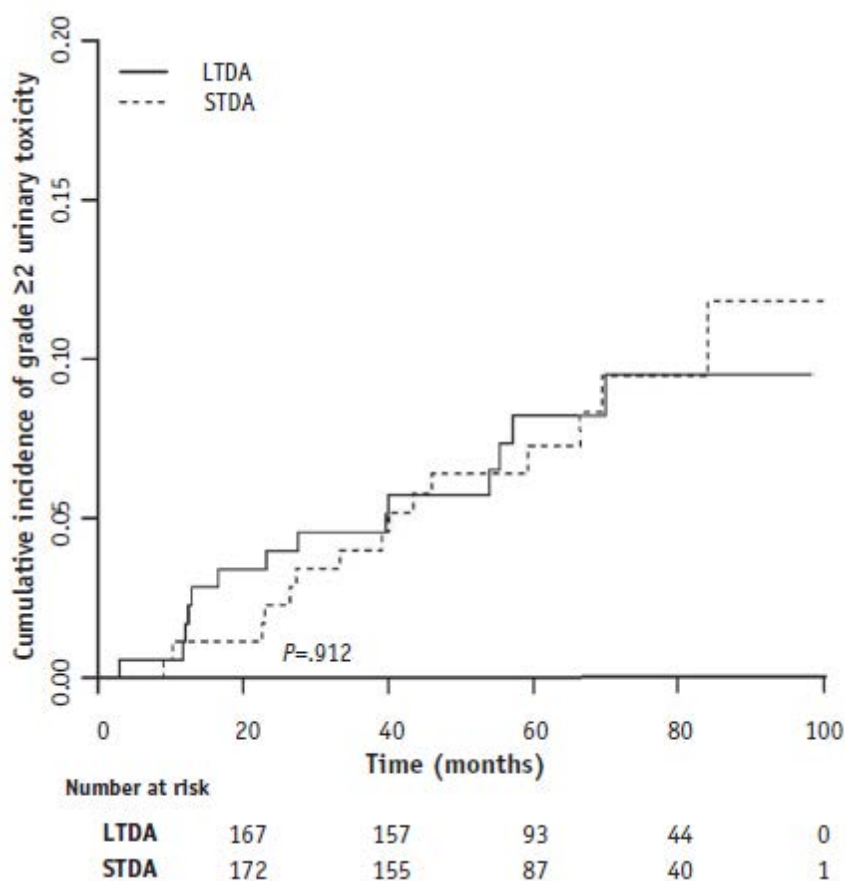


Figura 13. Tiempo al desarrollo de toxicidad urinaria tardía grado  $\geq 2$  por brazo de tratamiento ( $p=0.912$ ). LTDA: long-term androgen deprivation; STDA: short term androgen deprivation.

El análisis multivariado (Tabla 9) mostró que la LTAD no se asoció significativamente con un mayor riesgo de toxicidad rectal de grado 2 (HR 1.360, IC 95% 0.660-2.790,  $P=0.410$ ) o toxicidad urinaria (HR 1.028, IC 95% 0.495-2.130,  $P=0.940$ ) en comparación con STAD. Una historia basal de comorbilidad intestinal (HR 3.510, 95% CI 1.560-7.930,  $P=0.025$ ) y el Vr60 (HR 1.030, IC 95% 1.001-1.060,  $P=0.043$ ) fueron los únicos factores significativamente relacionados con el riesgo de complicaciones rectales tardías de grado  $\geq 2$ .

Una historia de manipulaciones previas de próstata (resección transuretral o adenomectomía) fue el único factor significativamente asociado con un mayor riesgo de complicaciones urinarias tardías grado  $\geq 2$  (HR 2.427, IC 95% 1.051-5.600,  $P=0.038$ ).

<b>Evento</b>	<b>Variables</b>	<b>Modelo multivariado (OR, 95% CI, p value)</b>
<b>Grado <math>\geq 2</math> toxicidad rectal</b>	Brazo de tratamiento	0.721, 0.337-1.542, 0.399
	Comorbilidad intestinal	4.103, 1.722-9.772, 0.001
	Vrectal 60	1.039, 1.002-1.077, 0.039
<b>Grado <math>\geq 2</math> toxicidad urinaria</b>	Brazo de tratamiento	1.015, 0.469-2.195, 0.970
	Manipulación quirúrgica prostática	2.912, 1.145-7.409, 0.025

Tabla 9. Análisis multivariado para toxicidad grado  $\geq 2$  rectal y urinaria

### 5.4.3 Toxicidad cardiovascular

No se observaron diferencias en la distribución de los eventos CV entre los dos brazos de tratamiento (Tabla 7).

Una descripción de las complicaciones CV específicas se resume en la Tabla 10.

<b>Toxicidad cardiovascular</b>	18 (10.1%)	32 (18.1%)	0.033
Accidente cerebrovascular	5*	10*	
IM /angina/isquemia	4*/4 */1	4*/4/2	
Otras enfermedades cardíacas	1	5	
Arritmias	3	4	
Enfermedad Tromboembólica	4*	4*	
Isquemia periférica de EEII	1	1	

Tabla 10. Toxicidad cardiovascular en toda la serie de pacientes. \*Pacientes con  $> 1$  evento cardiovascular.

La incidencia acumulada a los 5 años de un evento CV fue del 17.6% (IC del 95%: 11.4 a 23.8) y del 7.2% (IC del 95%: 3.3-11.1) para LTAD y STAD, respectivamente ( $P=0.014$ ) (Fig. 12). Ocho pacientes murieron por eventos CV, 5 pacientes (2,8%) en el brazo LTAD y 3 pacientes (1.7%) en el brazo STAD ( $P=0.470$ ).

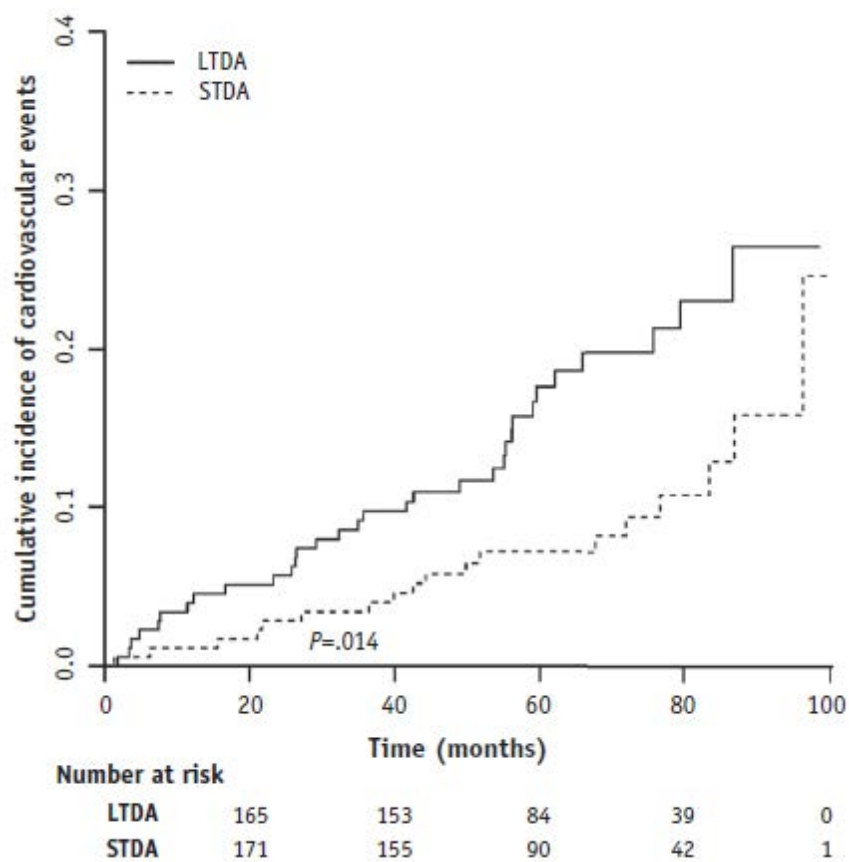


Figura 14. Tiempo actuarial para el desarrollo de toxicidad cardiovascular por brazo de tratamiento ( $p=0.014$ ). LTDA: long-term androgen deprivation; STDA: short term androgen deprivation.

Para el análisis multivariado del riesgo de desarrollar un evento cardiovascular, se eligieron los factores de riesgo significativos identificados en el modelo univariado (tratamiento con un historial de IM) ajustado para otros posibles factores de confusión, como la edad, DM, CVA, uso de anticoagulantes o agentes antiplaquetarios, y número de enfermedades CV

al inicio del estudio (2 vs 1). Cuando todas estas variables fueron incluidas, solo el brazo de tratamiento se correlacionó significativamente con el riesgo de un evento CV (HR 2.269, P=0.009).

Se realizó adicionalmente otro análisis multivariados por separado, que incluyó el brazo de tratamiento, historia de IM y el número de enfermedades CV. Evidenciamos que el brazo de LTAD (HR2.090, IC 95% 1.170-3.720, PZ.012) y una historia de IM (HR2.080, IC 95% 1.130-3.810, P=0.018) fueron los únicos factores significativamente asociados con el riesgo de eventos CV.

Evento	Variables	Modelo multivariado (OR, 95% CI, p value)
<b>Eventos</b>	Brazo de tratamiento	2.032, 1.086-3.802, 0.027
<b>Cardiovasculares</b>	Antecedentes de IM	2.476, 1.245-4.924, 0.010

Tabla 11. Análisis multivariado para el desarrollo de eventos cardiovasculares.

## **6. Discusión**

## 6.1 Discusión sobre el objetivo primario y secundarios.

Los resultados del estudio fase III DART 01/05 muestran que la deprivación androgénica de larga duración en combinación con la escalada de dosis de radioterapia, mejoran significativamente la supervivencia libre de recidiva bioquímica en hombres con cáncer de próstata localizado en comparación con un esquema corto de hormonoterapia con la misma escalada de la dosis de radioterapia.

El objetivo principal se cumplió: la probabilidad a 5 años de BDFS fue significativamente mayor, 90%, en el grupo con LTAD (intervalo de confianza [IC] 95%: 87% -92%) en comparación con 81% en el grupo con STAD (IC 95%: 78 % -85%),  $p=0.019$ .

El análisis por subgrupos sugiere que el principal beneficio clínico con el esquema de deprivación androgénica de larga duración es en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo [110]. Este beneficio se observa también en los objetivos secundarios de supervivencia global y supervivencia libre de metástasis, sin tener una penalización en el desarrollo de la toxicidad a largo plazo.

A pesar de los datos favorables observados en el estudio, éste no está diseñado para demostrar que la deprivación androgénica a largo plazo junto con la escalada de dosis de radioterapia prolonga la supervivencia en pacientes de cáncer de próstata de alto riesgo. Esta cuestión permanece abierta.

Es práctica común en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo recibir un periodo de deprivación androgénica de dos a tres años y de cuatro a seis meses en los pacientes de riesgo intermedio. Estos datos están generados con niveles de dosis sobre la próstata en torno a 70 Gy y muchos de los estudios incluyen el tratamiento de la pelvis. Para niveles de dosis más actuales (76-80 Gy), estos esquemas de hormonoterapia no están testados por lo que muchos centros extrapolan los resultados del beneficio de la deprivación androgénica y de la escalada de dosis de radioterapia.

A la vista de nuestros datos, la escalada de dosis de radioterapia no implica que el empleo de un esquema de LTAD sea requerido en especial en los pacientes con cáncer de próstata

agresivo. Una de las cuestiones más recurrentes en el manejo de estos pacientes es si la escalada de dosis de radioterapia a niveles de 76-80 Gy permite evitar la DA o bien reducir el tiempo de administración de la misma. A la vista de los datos de DART 01/05, cuya dosis media en el punto ICRU fue de 78 Gy, la dosis no parece que supla la necesidad de un esquema de LTAD en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

Se desconoce si dosis extremas como las administradas en el ensayo ASCENDE-RT (46 Gy sobre la pelvis con una sobreimpresión con braquiterapia de baja tasa de dosis de 115 Gy), que aportan una mejora a corto plazo del control bioquímico del 17% en pacientes de alto riesgo, pudieran permitir una reducción de la DA a sólo 12 meses. Los datos de DART 01/05 no hacen prever que una sobreimpresión con braquiterapia permita reducir el tiempo de la DA [70,71].

Los resultados de estudios no aleatorizados que intentan establecer el tiempo óptimo de hormonoterapia en combinación con escalada de dosis de radioterapia no son homogéneos (tabla 11)

	Number of patients	Patients	Androgen deprivation therapy	Radiotherapy dose	Outcome
<b>Phase 3 trials of ADT and conventional-dose radiotherapy</b>					
RTOG 92-02 <sup>4</sup>	1554	T2c-4 N0-1 M0	4 months NAD with or without 2 years LHRHa	65-70 Gy	ADT for 2 years improved overall survival only in patients with a Gleason score of 8-10 (31.9% vs 45.1%; p=0.006)
EORTC 22961 <sup>5</sup>	970	T1c-2ab N1 M0; T2c-4 N0-1 M0	6 months NAD with or without 2.5 years LHRHa	70 Gy	ADT for 6 months provides worse overall survival compared with 3 years
Nabid et al <sup>6</sup> (NCT00223171)	630	T3-4, N0 PSA >20 ng/mL, or Gleason >7	36 months vs 18 months adjuvant LHRHa	70 Gy	No significant differences in overall survival
<b>Retrospective studies of ADT and HDRT</b>					
Zelevsky et al <sup>75</sup>	1980	T1-T3 N0	3-6 months LHRHa	64.8-86.4 Gy	HDRT and ADT for 6 months improved biochemical disease-free and metastasis-free survival, but not overall survival
Nguyen et al <sup>76</sup>	741	NCCN criteria	295 ADT for 2 or more years (range 2-18)	Median 70 Gy (range 60-79)	ADT and HDRT had a positive effect on overall survival (p=0.003)
Zapatero et al <sup>77</sup>	306	NCCN criteria	231 patients, 28 months LHRHa; 59 patients, 6 months; 16 patients, no hormones	Median 78 Gy (range 66-84)	ADT for 28 months and >78 Gy improved overall survival; 96-89% at 5-10 years
Feng et al <sup>78</sup>	234	NCCN criteria	No ADT, 48; STAD (<1 year), 84; LTAD (≥1 year), 102	Median 77 Gy (range 75-79)	Long-term ADT improved overall survival (p=0.001)
Krauss et al <sup>79</sup>	262	NCCN criteria	40% ADT duration not specified, 60% no ADT % no ADT	EBRT 75-6 Gy, or brachytherapy, or EBRT plus b brachytherapy	No benefit with the addition of ADT
Tendulkar et al <sup>80</sup>	585	NCCN criteria	95% 6 months LHRHa, 5% no ADT	Median 78 Gy (range 74-80)	No benefit with the addition of ADT
<p>NAD=neoadjuvant androgen deprivation. ADT=androgen deprivation therapy. LHRHa=luteinising hormone-releasing hormone analogue. PSA=prostate-specific antigen. NCCN=National Comprehensive Cancer Network. STAD=short-term androgen deprivation. LTAD=long-term androgen deprivation. HDRT=high-dose radiation therapy. EBRT=external beam radiation therapy.</p>					

Tabla 11: Estudios dirigidos a la duración de la deprivación androgénica en combinación con dosis convencionales y altas dosis de radioterapia en pacientes alto riesgo

Nuestros hallazgos indican que el efecto de la supresión androgénica a largo plazo sobre la supervivencia libre de recidiva bioquímica y sobre la supervivencia global son más evidentes en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo frente a los pacientes con menor riesgo.

Estos datos se deben comparar con actualizaciones de estudios con largo seguimiento (RTOG 02-02) con esquemas similares en cuanto a la DA pero no en cuanto a la técnica de tratamiento [72]. Se trata de un estudio aleatorizado de 1554 pacientes con cáncer de próstata cT2c-T4N0/Nx y PSA < 150 ng/mL (pacientes de mayor riesgo que los que se diagnostican en la era de screening de PSA) en que con una tecnología 2D se administraban prescritos al isocentro 44-46 Gy sobre la pelvis y 65-70 Gy sobre la próstata con cuatro meses de hormonoterapia (goserelina y flutamida) neoadyuvante y concomitante ó el mismo esquema de tratamiento seguido de 24 meses de goserelina



adyuvante (28 meses de tratamiento en total). Los datos a los 10 años [58] mostraron un beneficio en la supervivencia enfermedad específica (DSS) del 5% (88.7% vs 83.9%) favoreciendo el brazo de LTAD pero sin mostrar un beneficio en la supervivencia ( $p=0.36$ ). Actualmente, con un seguimiento de 19,2 años, los datos a muy largo plazo, muestran que el análisis univariado para supervivencia sigue sin ser estadísticamente significativo ( $p=0.12$ ) (29.8% vs 27.1%) a los 15 años a favor del grupo de LTAD. El análisis post hoc multivariado ajustado para PSA, estadio T, Gleason y edad mostraron que el brazo de LTAD se asociaba a una mejora significativa en la supervivencia global (hazard ratio [HR] 0.88 [95% (CI) 0.79-0.98],  $p=0.03$ ). Es de destacar que el brazo de LTAD no se asociaba con un aumento de muertes por otras causas (48.7% vs 45.3% a los 15 años) para el brazo STAD vs LTAD ( $p=0.95$ ). La supervivencia libre de metástasis era mejor con un esquema de LTAD (82.6% vs 74% a los 15 años,  $p<0.001$ ). Los resultados de DART 01/05, con un tiempo de seguimiento mucho menor, apuntan en el mismo sentido que el estudio RTOG 92-02, mostrando precozmente una mejora en la supervivencia por, quizás, una mejor estadificación de los pacientes y una análisis estadístico uni y multivariado teniendo en cuenta los riesgos competitivos.

La enfermedad de alto riesgo es un grupo heterogéneo, con algunos pacientes "de alto riesgo favorable" (cT1c, Gleason 8, PSA  $<10$  ng / ml; o cT1c, Gleason 6, PSA  $> 20$  ng / ml) con un riesgo de muerte por cáncer de próstata tan bajo como en los pacientes de riesgo intermedio. Tal vez estos pacientes son los que pueden evitar los efectos secundarios de esquemas de LTAD [71]. Este punto debe de ser confirmado. Un estudio reciente de Spratt et al. [73] ha sugerido que las variables clínicas por sí solas no cuentan la historia completa de un agresividad del tumor y que mediante la incorporación de información genómica del tumor, el riesgo puede determinarse con mayor precisión. Quizás entonces sean los pacientes con características clínicas de alto riesgo y con características genómicas de bajo riesgo puedan recibir con seguridad un esquema de STAD, pero esto también deberá ser verificado.

Con respecto al esquema de deprivación androgénica en combinación con radioterapia para pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, podemos concluir que un tratamiento con LTAD mejora la supervivencia global. DART 01/05, el estudio de la EORTC 22691 (6 meses de deprivación androgénica vs 36 meses en combinación con radioterapia pélvica en

pacientes de alto riesgo con una dosis de 70 Gy) y el análisis multivariado del estudio de la RTOG 92-02 así lo atesoran [74,75].

El papel de la deprivación androgénica en pacientes de riesgo intermedio es aún más controvertido en el contexto de la escalada de dosis, debido en parte a la heterogeneidad de las poblaciones contempladas como de riesgo intermedio.

Recientemente se han comunicado resultados del estudio Pisansky et al [76] en que presenta los resultados iniciales de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9910, un ensayo aleatorizado que evalúa el impacto en la mortalidad por cáncer de próstata específica al agregar 4 meses versus 9 meses de DA a 70.2 Gy de RT. La cohorte de estudio consistió en 1.489 hombres elegibles (mediana de edad, 71 años) con cáncer de próstata de riesgo: 84% intermedio, 15% alto y menos del 1% de muy alto riesgo. Después de una mediana de seguimiento de 9.4 años, 450 (30.2%) de los hombres murieron; 54 (12%) de cáncer de próstata. El riesgo para mortalidad por cáncer de próstata, objetivo principal del estudio, fue 0.81 (IC 95%, 0.48 a 1.39;  $p=0.45$ ) y las estimaciones de incidencia de mortalidad cáncer específica a 10 años fueron del 4% y 5% en los brazos de deprivación androgénica de 9 y 4 meses, respectivamente. Por lo tanto, tenemos que preguntarnos si este estudio reclutó a un número de hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable suficiente como para diluir el efecto en los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio desfavorable. Adicionalmente todavía nos quedaríamos con la pregunta de cuál sería el beneficio de extender el tiempo de hormonoterapia en esta población de riesgo intermedio en el contexto de las altas dosis de radioterapia que se dan en la práctica clínica habitual hoy en día.

Una segunda actualización del estudio RTOG 92-02 se ha publicado recientemente [77] se identificaron 133 pacientes con características de cáncer de próstata de riesgo intermedio y un seguimiento a 11 años. Los brazos no estaban bien balanceados con 74 pacientes en el brazo de STAD y 59 en el de LTAD. Encontraron que no había diferencias en ningún objetivo clínico entre grupos incluida la supervivencia global (estimación a los 10 años, 61% en STAD vs 65% LTAD,  $p=0.53$ ), DFS (estimación a los 10 años, 96% en STAD vs 97% LTAD,  $p=0.72$ ) recidiva bioquímica (estimación a los 10 años, 53% en STAD vs 55% LTAD,  $p=0.99$ ). A los 19 años, un 70% de los pacientes que habían recibido tan sólo 4 meses de DA estaban libres de enfermedad metastásica sugiriendo que el empleo de esquemas de LTAD puede ser innecesario en esta población [71].

Esta es una situación que puede presentar un paralelismo con DART 01/05 en que en los pacientes previamente estratificados como de riesgo intermedio no se benefician de un esquema de LTAD.

Una mejor estratificación de los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio ayudaría a la interpretación de estudios futuros. Pensamos que un mayor tiempo de seguimiento con más eventos posicionará el papel de la hormonoterapia de larga o corta duración en este subgrupo de pacientes. Para ello se requieren estudios con un número elevado de pacientes. Diversos grupos cooperativos están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados específicos (GETUG 14, EORTC 22991 y RTOG 0815) en que investigan el papel de la hormonoterapia de corta duración en combinación con altas dosis de radioterapia en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio [78,79,80]. Este último estudio, el RTOG 0815 los pacientes reciben altas dosis de RT (79.2 Gy o 45 a 50,4 Gy y una sobreimpresión con braquiterapia de dosis baja o alta) con o sin 6 meses de DA. Este estudio estratifica los pacientes en subgrupos (porcentaje de biopsias positivas aerostáticas) para dilucidar si 6 meses de ADT reduce la mortalidad específica por cáncer de próstata en hombres con riesgo intermedio desfavorable sometidos a dosis altas de RT y si la dosis alta de RT sola es suficiente para minimizar esta mortalidad en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio favorable.

En referencia al factor pronóstico porcentaje de biopsias positivas en cáncer de próstata de riesgo intermedio no mostró significancia estadística en el análisis univariado. No obstante, cuando el estudio madure, un análisis posaleatorización por subgrupos de riesgo intermedio podrían proporcionar una idea de si es necesario más de 4 meses de AD en el entorno de alta dosis de RT para reducir la mortalidad cáncer específica en hombres con factores desfavorables.

Si con un mayor seguimiento se demostrase un beneficio en los diferentes tipos de supervivencia en la población de riesgo intermedio desfavorable, se debería testar una desescalada de dosis en combinación con un esquema de deprivación androgénica corto. Actualmente, reducir la dosis de RT no es una idea atractiva entre grupos por lo que el diseño de este estudio es improbable. Se pueden extraer datos indirectos del estudio de escalada de dosis con 3DCRT ó IMRT de la RTOG 0126 en que si se comparan los brazos de 70,2 Gy y de 79 Gy en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio tratados

sin DA se observa a los siete años una disminución de la progresión a distancia ( $p=0.026$ ) en el grupo de mayor dosis, pero a expensas de un incremento en la toxicidad actuarial tardía a los 10 años ( $p=0.001$ ) grado 2 o mayor GI (22% v 16%) y (GU; 15% v 10%) tanto con el empleo de la 3DCRT ó IMRT [81]. En este ensayo clínico aleatorizado, la escalada de dosis se asoció con una mejora significativa en las tasas de los objetivos clínicos, como el control bioquímico y metástasis a distancia, pero no hubo una mejoría significativa en la supervivencia global. Los pacientes que recibieron radioterapia a altas dosis tenían menos necesidad de terapia local o sistémica de rescate.

Dado que en con la escalada de dosis con radioterapia en la población con cáncer de próstata de riesgo intermedio se incrementa la toxicidad grado  $\geq 2$  GU / GI y solo existe una disminución del 3% en la supervivencia libre de metástasis a distancia a 10 años, se debe considerar el uso de altas dosis de RT solo en hombres sin riesgos competitivos. Esto es particularmente importante ya que la mayoría de muertes en los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio con un seguimiento a 10 años no están relacionadas con su proceso neoplásico [82].

En la fecha del análisis, 38 (11%) de 355 pacientes habían muerto; 27 en el grupo de privación de andrógenos a corto plazo y 11 en el grupo de privación de andrógenos a largo plazo. La causa de la muerte fue cáncer de próstata en solo cinco pacientes. Todos ellos estaban en el brazo de privación de andrógenos a corto plazo. Es de destacar este hallazgo inesperado en nuestro estudio. En el brazo de privación androgénica de corta duración, la tasa de muertes diferentes al cáncer de próstata quintuplicaba a la del brazo de larga duración. Nuestro grupo no tiene explicación para este hecho. Pudiera ser debido a la interpretación de los resultados por parte de los investigadores aunque fenómenos relacionados con la tolerancia inmunitaria, el ambiente hormonal y la respuesta inmune al cáncer no pueden excluirse. Las muertes por toxicidad cardiovascular se discuten en el siguiente apartado (6.2.1 Toxicidad cardiovascular)

Otro aspecto en debate es el empleo de la radioterapia pélvica. Cuando en el 2007 se actualizaron los datos de estudio RTOG 94-13, se dejó de evidenciar un beneficio el la progresión libre de enfermedad al añadir radioterapia pélvica nodal a 4 meses de privación androgénica. Se ha especulado con diferentes explicaciones, entre ellas la interacción del tiempo de la DA con el diseño factorial 2 x 2 que enmascara el beneficio de la irradiación nodal de la pelvis [83-86]. Muchos autores emplean la irradiación nodal

pélvica en base ya que en los estudios pivotaes EORTC 22691 y RTOG 92-02 así se empleaba. Sin embargo el 86% de los pacientes del DART 01/05 no tuvieron tratamiento nodal ganglionar, sugiriendo que los beneficios del esquema de LTAD superan el potencial beneficio de irradiar la pelvis.

A fecha de hoy, los resultados contradictorios de la literatura, pendientes de grandes estudios fase III dirigidos al respecto en pacientes de alto riesgo (RTOG 0924), recomendaron que el tratar o no los ganglios de la pelvis estuviera a criterio de cada investigador, estratificando posteriormente los resultados. Por el momento, no existen datos en que el empleo de la radioterapia pélvica mejore la supervivencia en ensayos aleatorizados fase III. Los resultados del análisis univariado de nuestro estudio no demostraron un aumento de control bioquímico en los pacientes que recibieron radioterapia pélvica.

Una forma de escalar la dosis de radioterapia es mediante la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) especialmente en los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo. La adición de la deprivación androgénica a la combinación de radioterapia externa y braquiterapia en alto riesgo es práctica habitual en algunos centro. Los resultados obtenidos con esta trimodalidad son satisfactorios pero con un nivel de evidencia bajo, [51] con una supervivencia libre de progresión y supervivencia específica a los nueve años del 87% y el 91%, respectivamente. Pero no queda claro si es la deprivación androgénica la que contribuye a mejorar los resultados. D'Amico et al. estudiaron una cohorte de 1.342 pacientes con PSA >20 y T3-T4 clínico y/o Gleason 8-10[52]. La adición de RT externa o ADT a la braquiterapia no mostró ventajas respecto a la braquiterapia sola. La trimodalidad redujo la mortalidad específica por cáncer de próstata comparada con la braquiterapia sola (HR, 0,32;95% CI, 0,14-0,73). Otros análisis no han encontrado ninguna ventaja en añadir deprivación a la radioterapia externa y la braquiterapia [53].

Se están investigando diversas metodologías para escalar la dosis. Adicionalmente a la braquiterapia.

La RT estereotáxica ablativa o corporal (siglas en inglés: SABR-SBRT) representa en la actualidad una alternativa potencialmente efectiva, económica y cómoda para pacientes y departamentos. En la actualidad existe poca información en la literatura sobre el empleo de SBRT exclusiva a dosis altas en el CPAR, debido a que la mayoría de estudios fase I-II se ha realizado en pacientes con enfermedad de riesgo bajo e intermedio donde se dispone ya

de resultados contrastados, y a que los resultados preliminares de los ensayos fase II que han incluido un pequeño porcentaje de pacientes con CPAR han mostrado unos resultados inferiores a los esperados [113].

Katz y cols. han presentado la serie probablemente más larga publicada de SBRT en CP con 515 pacientes tratados mediante 35-36.5Gy en 5 fracciones, de los cuales solo 52 tenían enfermedad de alto riesgo. La DA se asoció en solo 72 pacientes (duración  $\leq 6$  meses). Con una mediana de seguimiento de 84 meses la SLFB a 8 meses es del 93.6%, 84.3%, y 65.0% para pacientes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente. King y cols. publicó los resultados del consorcio multi institucional de ensayos SBRT con aceleradores sobre brazos robóticos con resultados a 5 años prometedores incluso en CPAR. En el análisis del patrón de recaídas, en este subgrupo predomina el fracaso a distancia, lo que confirmaría la necesidad de tratamiento combinado con DA [113].

Otra aproximación es el empleo de SBRT como intensificación de dosis sobre el nódulo dominante intraprostático NDI (dominant intraprostatic lesion: DIL) visualizado en resonancia magnética prostática (RMP) multiparamétrica, aunque los datos disponibles de nuevo son mayoritariamente en pacientes de riesgo intermedio y bajo. Aluwini y cols. [114] han publicado una serie de 50 pacientes de riesgo bajo e intermedio tratados a 38Gy en 4 fracciones con boost simultáneo sobre el NID/DIL hasta 44 Gy en 4 fracciones. A dos años el control bioquímico es del 100% con toxicidad aceptablemente baja.

Se han comunicado datos recientemente de la especial agresividad de los pacientes con grados de Gleason 9-10 [39]. Los hombres con un grado de Gleason 9-10 en la biopsia de su cáncer prostático tratados con RT y sobreimpresión con BT y DA presentaron una mejor supervivencia específica del cáncer de próstata y una mejora en el intervalo libre de metástasis en comparación con la RT en combinación con DA y (HR, 0.41 y 0.30, respectivamente) o con prostatectomía radical (HR, 0.38 y 0.27, respectivamente).

Los autores concluyeron que la radioterapia con escalada de dosis extrema (BT) combinada con DA obtiene mejores resultados clínicos, y puede ser necesaria para el manejo de grupos de riesgo muy desfavorables como los pacientes que presentan un grado de Gleason 9-10 en la biopsia diagnóstica [39].

En el estudio DART 01/05, un 25% de la población presenta un grado de Gleason 8-10 en el momento de la biopsia diagnóstica. En el análisis univariado y multivariado estos

pacientes no presentaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.41$ ) con respecto a los pacientes con grado de Gleason 7 o inferior.

Pensamos que estos datos requieren validación en estudios prospectivos con un diseño específico centrado en la supervivencia libre de metástasis y la supervivencia global. No obstante generan una base conceptual para plantear cambios en la estrategia terapéutica habitual en pacientes de próstata de alto riesgo.

## **6.2 Discusión sobre los datos de toxicidad**

### **6.2.1 Toxicidad gastrointestinal y genitourinaria**

El ensayo DART 01/05 ha sido el primer ensayo en mostrar que los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo se benefician en términos de supervivencia global, supervivencia libre de metástasis y supervivencia libre de fallo bioquímico con la adición de radioterapia con escalada de dosis a un tratamiento hormonal de larga duración [8].

Sobre esta base debemos sopesar el coste potencial de la toxicidad tardía de ambos tratamientos. Este estudio ha demostrado que los pacientes tratados con un esquema de LTAD no desarrollan un exceso de toxicidad en comparación los tratados con un un esquema más corto de deprivación androgénica, ambos en el un contexto de escalada de dosis de radioterapia, aunque es llamativo el aumento significativo de eventos cardiovasculares no fatales.

Diferentes estudios aleatorizados y meta-análisis han mostrado que la escalada de dosis se asocia con un aumento de la toxicidad gastrointestinal (GI) tardía con respecto a dosis más convencionales de radioterapia. Estos datos son contradictorios en cuanto a la toxicidad genitourinaria (GU). [87].

Los resultados en términos de toxicidad del DART 01/05 (incidencia acumulada de toxicidad tardía rectal de grado  $\geq 2$  y urinaria del 9.3% [IC 95% 6.5% - 12.1%] y 7.8% [IC 95% 5.0% - 10.6%], respectivamente) son consistentes con los informados en ensayos aleatorizados existentes en la literatura [9,33,88,89]. Aunque este nivel de toxicidad es clínicamente aceptable, la incorporación generalizada de tecnología con IMRT y RT

guiada por imagen (IGRT) presumiblemente hará disminuir la incidencia de efectos adversos [60, 90-92].

La influencia de la deprivación androgénica en la toxicidad gastrointestinal y genitourinaria tiene resultados contradictorios en la literatura del tratamiento radical del cáncer de próstata. Aunque algunas series han sugerido que el uso de DA en combinación de la RT incrementa la toxicidad GI y GU [88,89,93], otros no lo sugieren [94] o incluso informan de mejores resultados en los subgrupos tratados con DA [78]. Los datos más importantes provienen de un análisis de tres estudios de la RTOG [95] diseñado para averiguar si existe un exceso de toxicidad Gi y GU con la combinación de DA y RT. El estudio demostró que no existe un aumento de toxicidad con el tratamiento combinado frente a la RT exclusiva. Datos similares emanan de un metanálisis de 7 estudios aleatorizados de RT con DA [96]. De hecho ambos estudios sugieren un efecto protector para la toxicidad GU y GI dependiendo del tiempo de tratamiento.

El tiempo en que se presenta la toxicidad tardía rectal parece que es más rápido en el brazo de LTAD, pero no es estadísticamente significativo. La incidencia acumulada a los 5 años de toxicidad rectal tardía fue del 11,1% (95% IC 6.4% -15.8%) y 7.6% (IC 95% 3.6% - 11.6%) para LTAD y STAD, respectivamente (P=0.345).

En el estudio DART 01/05 no observamos un aumento de la toxicidad GI o GU en función del brazo de tratamiento. Una historia basal de comorbilidad intestinal (HR 3.510, 95% CI 1.560-7.930, P=0,025) y el Vr60 (HR 1.030, IC 95% 1.001-1.060, P=0.043) fueron los únicos factores significativamente relacionados con el riesgo de complicaciones rectales tardías de grado  $\geq 2$ .

Una historia de manipulaciones previas de próstata (resección transuretral o adenomectomía) fue el único factor significativamente asociado con un mayor riesgo de complicaciones urinarias tardías grado  $\geq 2$  (HR 2.427, IC 95% 1.051-5.600, P=0,038).

Es muy difícil que no existan discrepancias entre los estudios debido a que se han empleado diferentes técnicas de tratamiento, volúmenes de planificación, dosis, duración del tratamiento hormonal y metodologías para recoger la toxicidad.

Aunque no existen en la actualidad datos definitivos de ensayos aleatorizados que demuestren un impacto significativo en la incidencia de toxicidad tardía con IMRT frente



a RTC3D, múltiples estudios retrospectivos han mostrado de forma consistente un efecto “protector” sobre el riesgo de toxicidad rectal.

Dos series retrospectivas que han comparado la toxicidad urinaria en pacientes tratados con RTC3D e IMRT con IGRT, han mostrado una disminución significativa en la incidencia de complicaciones urinarias tardías con el empleo de IMRT+IGRT. Zelefsky y cols.[111] en un análisis retrospectivo de 376 pacientes, encontraron que la probabilidad a 3 años de desarrollar complicaciones urinarias tardías grado  $\geq 2$  fue del 10.4% con IMRT-IGRT y del 20.0% con IMRT sin IGRT ( $p=0.02$ ). Zapatero y cols. [112] en un estudio realizado en 733 pacientes, también observaron una disminución significativa en la incidencia de complicaciones urinarias tardías grado  $\geq 2$  (HR: 0.575) y específicamente de hematuria grado 2 (HR: 0.296) con el empleo de IMRT+ IGRT con marcadores fiduciales intraprostáticos frente a RTC3D, a pesar de la administración de dosis de radiación significativamente más elevadas con IMRT (dosis media 78.7 Gy con RTC3D y 80.7 Gy con IMRT).

### **6.2.1 Toxicidad cardiovascular**

El hecho que diferentes estudios de cohortes hayan comunicado un exceso de muerte por eventos cardiovasculares en pacientes sometidos a DA hace que el estudio de esta toxicidad sea especialmente relevante [61,62,97,98].

Análisis post aleatorización y estudios retrospectivos han sugerido una correlación significativa en la disminución en el tiempo para desarrollar un infarto de miocardio de curso fatal con la deprivación androgénica, en especial en hombres > 65 años o con una historia previa de enfermedad cardiovascular [59,99]. Sin embargo análisis secundarios de estudios aleatorizados que emplean la combinación de AD y RT (RTOG 92-02, EORTC 22691) no han podido demostrar una asociación estadísticamente para mortalidad cardiovascular entre los brazos de tratamiento (STAD vs LTAD). [100-103].

En nuestro estudio, hemos encontrado un mayor riesgo significativo de presentar un evento CV no fatal (HR 2,09) en el grupo de pacientes tratados con DA de larga duración con respecto a los tratados con un esquema corto una vez ajustadas las variables entre grupos. El incremento de riesgo de toxicidad CV es debido a un aumento de los eventos no IM y

accidentes cerebro-vasculares (AVC). Sin embargo, la mortalidad CV no aumentaba de forma estadísticamente significativa ( $p=0.47$ ). Este punto es de especial importancia ya que DART 01/05 es el primer estudio aleatorizado en sugerir que un esquema de LTAD incrementa el riesgo de eventos CV en comparación con un esquema de STAD [97].

El concepto de aumento de los eventos CV en el brazo de LTAD pero de mortalidad generado por el DART 01/05 ha suscitado interés en la comunidad. Un metanálisis de estudios observacionales muestra un aumento de eventos cardiovasculares, mientras que el análisis de los estudios randomizados no ha encontrado un exceso de muerte cardiovascular con la AD, pero sí una mejora significativa con la asociación de AD con respecto a la supervivencia cáncer de próstata específica y con la supervivencia global [104,105].

El análisis multivariado ha demostrado que tener una historia previa de IM es un factor de riesgo independiente para futuros eventos CV. Otros factores que a priori pudieran facilitar el exceso de toxicidad CV como la edad, el ser diabético, el número de eventos CV basales (IM, HTN, CVA) no han demostrado tener impacto al prolongar la DA en el brazo de LTAD. El factor de riesgo de eventos CV más importante es la historia previa de IM.

Nuestros datos pueden parecer contradictorios cuando se comparan con otros estudios [57,100,101,108]. Esto puede ser debido a que los datos no siempre son comparables ya que nuestro análisis se ciñe a eventos CV y no a mortalidad por eventos CV. Si observamos los datos del estudio de la RTOG 92-02 [100], los resultados del DART 01/05 con respecto a la significación estadística de mortalidad CV en los brazos de deprivación androgénica de 24m, no difieren ( $p=0.16$ ) vs ( $p=0,470$ ) respectivamente.

Otros factores que dificultan la comparación de resultados entre ensayos son las diferentes definiciones de evento CV y la heterogeneidad de factores basales de riesgo CV entre publicaciones.

En nuestro parecer se requiere un mayor tiempo de seguimiento para conocer con certeza en impacto de la DA en la mortalidad cardiovascular, en especial en el subgrupo de pacientes de riesgo intermedio quienes a priori no parecen beneficiarse de prolongar de forma adyuvante el tratamiento de deprivación androgénica o bien en aquellos pacientes con una historia basal de morbilidad CV.

En base a los datos generados por DART 01/05 y a los existentes en la literatura, la cuestión es si se requiere un tratamiento con un esquema de LTAD con escalada de dosis

de radioterapia en todos los pacientes con in cáncer de próstata de alto riesgo. Estos nos demuestran el beneficio potencial en términos de supervivencia con LTAD en pacientes de alto riesgo, pero no en el resto, y con un impacto en el riesgo de eventos cardiovasculares adicionalmente a la toxicidad implícita de un tratamiento de deprivación androgénica prolongado. La cuestión es saber si todos los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo requieren un esquema de LTAD ya que muchas veces los pacientes abandonan el tratamiento por los efectos secundarios derivados de la DA (Impotencia, astenia, sarcopenia, aumento de peso, osteoporosis, alteraciones metabólicas, etc) [106].

### **6.3 Limitaciones del estudio**

Las limitaciones del estudio son el tiempo corto de seguimiento (63 meses), el tamaño muestral y el escaso número de eventos. Prevemos en breve comunicar los datos del DART 01/05 con un seguimiento a los 10 años.

Las limitaciones fundamentales del estudio de la toxicidad tardía son el tiempo de seguimiento relativamente corto y la falta de resultados de calidad de vida registrados por los pacientes (PRO's – patient reported outcomes-) que impiden conocer las diferencias en la calidad de vida en ambos brazos del estudio DART 01/05.

En la actualidad, las nuevas tecnologías han permitido aumentar las dosis prostáticas con mayor seguridad y mejorar el control bioquímico en estudios randomizados [54, 103-107]. La radioterapia con modulación de la intensidad (IMRT) y la arco terapia volumétrica modulada (VMAT) son técnicas avanzadas de radioterapia externa que han sido implementadas durante los últimos 10 años y que permiten obtener distribuciones de dosis adaptadas a volúmenes complejos con convexidades y concavidades. La administración de tratamiento con gradientes importantes de dosis en distancias relativamente cortas permite disminuir las dosis en tejidos sanos como el recto, el intestino o la vejiga.

La administración de forma segura también se realiza gracias a los avances en la validación de los tratamientos en el momento de la administración con lo que se conoce como

radioterapia guiada por la imagen (IGRT). Todos estos avances se han incorporado a la práctica asistencial en los últimos años, por lo que los datos de toxicidad por la radioterapia del DART 01/05 se deben interpretar en el contexto de la tecnología con la que fueron tratados los pacientes (ver material y métodos).

A nivel de la toxicidad cardiovascular, es de destacar que factores de riesgo conocidos para desarrollarla no fueron registrados: el índice de comorbilidad, el hábito tabáquico, la presencia de dislipemia, el uso de estatinas, la obesidad y el índice de masa corporal. Este hecho puede cuestionar la aplicabilidad de nuestros datos.

La decisión de incorporar como eventos cardiovasculares a eventos no estrictamente cardiológicos como los AVC o la enfermedad tromboembólica podría ser cuestionable y enmascarar los resultados.

## **7. Conclusiones**

1. La escalada de dosis de radioterapia externa en combinación con 2 años de deprivación androgénica adyuvante, mejora el control bioquímico del cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto a los cinco años en comparación con la deprivación de androgénica a corto plazo.
  
2. La escalada de dosis de radioterapia externa en combinación con 2 años de deprivación androgénica adyuvante, en comparación con la deprivación de androgénica a corto plazo, mejora la supervivencia global y la supervivencia libre de metástasis en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo . Este beneficio no se demuestra en los pacientes de riesgo intermedio.
  
3. Cuando se combina un tratamiento de deprivación androgénica de corta o larga duración con dosis altas radioterapia externa en cáncer de próstata localizado no se evidencia un incremento en la toxicidad tardía. Comparado con el esquema de corta duración, el de larga duración, no impacta significativamente en la toxicidad urinaria o rectal tardía asociada a radioterapia, aunque sí se asociada a un mayor riesgo cardiovascular para eventos no fatales.
  
4. Cuando hay una indicación para una combinación de radioterapia con escalada de dosis y hormonoterapia de larga duración, en un paciente con una expectativa de vida suficiente, ésta debe realizarse ya que los beneficios en supervivencia superan el daño potencial del tratamiento.

## **8. Líneas de futuro y Proyectos asociados**

## **8.1 Actualización de los datos DART 01/05**

En la actualidad se está procediendo a una actualización de los datos de DART 01/05 con un seguimiento a los 10 años para confirmar que tanto los datos del objetivo primario se mantienen y sobretodo para evaluar el impacto de la LTAD es términos de supervivencia. Los datos publicados en la actualidad tienen un seguimiento a 63 meses, constituyendo este punto una de las debilidades del estudio.

## **8.2 Proyecto ALMAC**

La incertidumbre sobre el pronóstico de la enfermedad lleva a médicos y pacientes con frecuencia a elegir opciones que suponen un sobretretamiento, que representa un escaso beneficio para ellos, pero puede acompañarse de una toxicidad o efectos secundarios significativos. Esta incertidumbre se reduciría si pudiésemos predecir el comportamiento de cada tumor en particular mediante un biomarcador que de pueda determinar de forma precisa y reproducible y que nos ofreciese información prognostica y/o predictiva más allá de los grupos de riesgo establecidos por los factores clásicos o los nomogramas. En este sentido, en los últimos años se han desarrollado varios tests basados en las características moleculares del tumor que podrían ser de utilidad. (Tabla 12)

El grupo responsable de GICOR-DART 01/05 ha establecido una sinergia con la Universidad de Bealfast para desarrollar en cáncer de próstata localizado la matriz Almac Xcel Array<sup>TM</sup> – Se trata de un array 3' de alta densidad optimizado para su uso con ARN aislado de material parafinado y fijado en formalina.

La matriz contiene conjuntos de sondas para más de 97,000 transcripciones, muchas de las cuales no están representados en otras matrices. Aproximadamente el 70% de la matriz es equivalente al genoma humano de GeneChip® U133 Plus 2.0 Array para genoma humano.



En la actualidad el proyecto está en activo dependiendo de los trámites de los CEIC de los diferentes centros y del proceso de recogida de las muestras.

Tabla 12. Tests basados en plataformas moleculares y genómicas para desarrollo de herramientas predictivas y pronóstico.

Referencia	Nº de casos	Muestra	End point	Seguimiento	Resultados	Aplicación
Cuzick et al. 2012	349	Bx, RTU	SLE	11,8	Panel independiente predictor de SLE	Prolaris
Cooperberg et al. 2013	413	PR	RBQ	7,1	Predictor de RBQ tras PR	Prolaris
Freedland et al. 2013	141	Bx	RBQ, SLE	4,8	Predictor de recaída tras tratamiento con radioterapia	Prolaris
Bishoff et al. 2014	582	Bx	RBQ, SLM	7,3	Panel predictor independiente de RBQ y SLM	Prolaris
Erho et al. 2013	545	PR	SLM	16,9	AUC del 75% en predicción de metástasis	Decipher
Karmes et al. 2013	219	PR	SLM	6,7	AUC del 79% en predicción de metástasis	Decipher
Den et al. 2014	139	PR	RBQ, SLM	7,4	Panel predictor de RBQ y SLM en pacientes con PR y radioterapia postoperatoria	Decipher
Cooperberg et al. 2015	185	PR	SLE	6,4	Predictor de alto riesgo de muerte por cáncer de próstata	Decipher
Blume-Jensen et al. 2015	381	Bx	EpA	NR	Información pronóstica en relación a la estratificación por grupos de riesgo establecidos a partir de la Bx	Promark
Klein et al. 2014	395	PR	EpA	NR	Predicción de efectos patológicos adversos tras PR a partir de Bx	Oncotype DX
Cullen et al. 2015	431	Bx	RBQ, EpA	5,2	Asociado al riesgo de RBQ en análisis univariante y tras ajustar por grupos de riesgo	Oncotype DX
Steward et al. 2013	498	Bx	PrBx	---	Panel epigenético VPN 90% a los 30 meses	ConfirmMDx

Un estudio reciente de Spratt et al [100] ha sugerido que las variables clínicas por sí solas no cuentan la historia completa de un agresividad del tumor y que mediante la incorporación de información genómica del tumor, el riesgo puede determinarse con mayor precisión. Quizás entonces sean los pacientes con características clínicas de alto riesgo y con características genómicas de bajo riesgo puedan recibir con seguridad un esquema de STAD, pero esto también deberá ser verificado.

### **8.3 Proyecto nadir de PSA y Testosterona – Impacto pronóstico. Subestudio DART 01/05**

En los ochenta la FDA fijó en 50 ng/dl el nivel de castración de la Testosterona sérica (TS) (límite inferior de sensibilidad de los radio-inmunoanálisis utilizados en esa época), nivel de referencia que se mantiene en la actualidad.

Desde principios del 2000 y con la utilización de tecnología de quimioluminiscencia, se han publicado diversos estudios de carácter retrospectivo que sugieren niveles de castración de TS más bajos (20-32 ng/dl) con impacto clínico en la supervivencia libre de resistencia a castración (Oefelein et al, Morote et al, Perachino et al).

Más recientemente, Pickles et al han analizado de forma retrospectiva más de 4000 pacientes tratados con DA combinada con RT y han encontrado una correlación entre progresión a 5 años y microelevaciones (breackthrough) de TS  $>0,7\text{nmol/l}$  (20 ng/dl), que es más evidente con valores de TS  $>1,7\text{ nmol/l}$  (50 ng/dl). En general concluyeron que los niveles de TS  $>20\text{ng/dl}$  se asociaban con una mejor evolución de la enfermedad.

Otros autores (Dason et al, Kamada et al, Klotz et al) han publicado también una correlación entre nadir de TS  $>0,7\text{nmol/l}$  (20 ng/dl) y supervivencia. Por el contrario, otras series (Yasuda et al) no han confirmado estos datos.

En la actualidad, la práctica totalidad de los estudios sitúan el nivel óptimo de TS por debajo de 50 ng/dl, existiendo discrepancias entre valores de 20-32 ng/dl (Morote 2017 Clin GU Cancer)

La principal limitación de estos estudios es la naturaleza retrospectiva de algunos de los análisis, la utilización de diferentes esquemas de hormonoterapia (bloqueo máximo o monoterapias, continuas o intermitentes) y sobre todo el hecho de que la mayoría de las series son de pacientes con enfermedad metastásica o tras progresión a tratamientos locales.

En la actualidad, la práctica totalidad de los estudios sitúan el nivel óptimo de TS por debajo de 0.50 ng/ml, existiendo discrepancias entre valores de 0.20-0.32 ng/ml (Morote et al).

La principal limitación de estos estudios es la naturaleza retrospectiva de algunos de los análisis, la utilización de diferentes esquemas de hormonoterapia (bloqueo máximo o monoterapias, tratamiento continuo o intermitente) y sobre todo el hecho de que la mayoría de las series incluyen pacientes con enfermedad metastática o tras progresión a tratamientos locales.

La información disponible sobre el impacto del nadir de TS y la recuperación hormonal en pacientes con CaP localizado tratados con RT y deprivación androgénica (DA) es aún más escasa.

Por otro lado, datos del ensayo RTOG 9908 (ensayo negativo de RT + DA 2 años +/- quimioterapia con Estramustine / VP16 / Taxol) presentado en ASCO 2017, indican un beneficio de quimioterapia solo en aquéllos pacientes que no alcanzaron un nadir de PSA < 0.2 ng/ml. Lo que sugeriría que el nadir de PSA podría ser un factor relevante a la hora de decidir la necesidad de más tratamiento sistémico.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo aleatorizado DART 01/05 de RT a dosis alta combinada con DA en pacientes con CaP de riesgo intermedio y alto que confirman que la asociación de RT a dosis superiores a 76 Gy y DA adyuvante durante 2 años es superior y se correlaciona con un mayor beneficio en SLFB, SLM y SG frente a RT y DA neoadyuvante durante 4 meses (Zapatero et al). El empleo de DA durante 2 años no afectó de forma significativa el riesgo de complicaciones urinarias o rectales tardías, aunque se asoció a un mayor riesgo de eventos CV no mortales.

Datos preliminares de este ensayo (González San Segundo et al) indicaron que la recuperación de los niveles de TS era significativamente más rápida y acusada en los pacientes con deprivación androgénica “corta” y que la recuperación de los niveles de TS, se relacionaba con un mayor riesgo de fracaso bioquímico.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO del proyecto de Nadir de Testoterona**

1. **La primera hipótesis** de este estudio es que en pacientes con CP localizado de riesgo intermedio y alto tratados con DA y RT a dosis altas, el nadir y la cinética de testosterona se correlacionan con los resultados del tratamiento en términos de control bioquímico, SLM y SG y encaso de TS con la toxicidad tardía
  - a. Los pacientes con nadir de TS  $<50$ /dl tiene una menor probabilidad de fracaso bioquímico, mts y supervivencia que los que tiene nadir TS  $> 50$  ng/m
  - b. Que el nadir de TS  $> 20$  bg/dl es mejor predictor de éxito (SLFB, SLM y SG) que el valor de nadir TS de 50 ng/dl
  - c. Que los breackthrough de TS ( $< 50$  ng/dl) durante el tratamiento hormonal se correlacionan con peor supervivencia (SLFB, SLM y SG) en los pacientes tratados con DA mantenida 2 años
  - d. Que los pacientes que recuperan los valores normales ( $>150$  ng/dl) o basales de TS (tiempo a la recuperación de TS) tienen peores resultados (SLFB, SLM y SG)
  - e. Que existe una correlación entre el tiempo a recuperación de TS (valores normales  $>150$  ng/dl, o basales de TS) y el riesgo de complicaciones tardías grado 2 o mayor a nivel GI/GU
  
2. **Segunda hipótesis**
  - a. Un bajo nadir de PSA  $<0.20$  vs  $0.5$  ng/ml predice que pacientes se benefician de HT prolongada frente a HT corta

### **Objetivo primario del estudio:**

1. Analizar el impacto del nadir de TS (continuo y categórico con 3 puntos de corte: 20 ng/dl, entre 20 y 50 ng/dl y  $>50$  ng/dl) sobre la SLFB, SLMTS Y SG a 5 años en pacientes tratados con STAD vs. LTAD
2. Analizar el impacto del nadir de PSA (continuo y categórico con 3 puntos de corte:  $<0.20$  ng/ml;  $0.20-0.50$  ng/ml y  $> 0.50$ ng/ml) sobre la SLFB, SLMTS Y SG a 5 años en pacientes tratados con STAD vs. LTAD

**Objetivos secundarios del estudio:**

1. Analizar el tiempo a la recuperación de testosterona (definido como el tiempo hasta la recuperación de los valores basales iniciales antes del tratamiento hormonal, o en su defecto a valores  $>150$  ng/dl ) en pacientes tratados con STAD vs. LTAD y su impacto en SLFB, SLMTS y SG.
2. Analizar el impacto de rebote/fallo (breakthrough) de TS definidos como cualquier aumento  $>20$  y  $>50$  ng/dl durante el tratamiento hormonal adyuvante en SLFB, SLM y SG.
3. Determinar el impacto recuperación de TS (duración de la castración?) sobre complicaciones tardías grado 2 o mayor GI y GU

**Métodos:**

Análisis post hoc en 355 pacientes del ensayo randomizado DART01/05 con CP de RI y AR tratados con DA y RT a dosis altas y con una mediana de seguimiento de 5 -7 años que tengan recogidos valores de TS (radioinmuno-análisis) tras DA (en visita basal y al menos 2-3 determinaciones en el primer año seguimiento).

Análisis Estratificado por tratamiento hormonal LTAD y STAD.

En la actualidad el proyecto está pendiente de financiación por una beca GICOR. Se está procediendo a la revisión de las cifras de testosterona de los diferentes seguimientos de todos los pacientes que participaron en el ensayo DART 01/05.

## Bibliografia

1. Heinzer H1, Steuber T. Prostate cancer in the elderly. *Urol Oncol*. 2009 Nov-Dec;27(6):668-72. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.07.015.
2. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE—5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1. Epub 2013 Dec 5.
3. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49(4):937-46.
4. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol*. 1998 Jun;159(6):2030-4.
5. Zagars GK, Johnson DE, von Eschenbach AC, Hussey DH. Adjuvant estrogen following radiation therapy for stage C adenocarcinoma of the prostate: long-term results of a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988 Jun;14(6):1085-91.
6. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol*. 1997 Feb;79(2):235-46.

7. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Radiation Therapy Oncology Group. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-3978.
8. Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X., Alvarez A., González Sansegundo C., Cabeza Rodrigue M.A, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term andrógeno deprivation in localised prostate cáncer (DART01 / 05 GICOR): a randomised, controlled, phase III trial. *Lancet Oncol* 2015, Mar; quiere 16, n 3: 320-327
9. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105
10. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166(3):876-81.
11. Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM. 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(2):335-42.
12. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA. Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1200-8.
13. Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):427-35.

14. P. A. Kupelian, D. Kuban, H. Thames, L. Levy, E. Horwitz, A. Martinez, J. Michalski, T. Pisansky, H. Sandler, W. Shipley et al. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995 (Abstr.). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2 Suppl): S271-S272.
15. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, et al. A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997 Jul 15;38(5):1071-7.
16. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-252.
17. Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al: Prostate cancer, version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw* 11:1471-1479, 2013
18. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al: Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 21:2163-2172, 2003
19. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, et al: Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: Data from CaPSURE. *J Urol* 173:1126-1131, 2005
20. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, et al: Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: Results from SEARCH database. *J Urol* 169:2136-2141, 2003
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after



- radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:1164-1172, 2000
22. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, et al: Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol* 22:3726-3732, 2004
  23. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, et al: The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int* 96:1258-1263, 2005
  24. Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, et al: Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:659-664, 2009
  25. Helpap B, Ringli D, Shaikhibrahim Z, et al: The heterogeneous Gleason 7 carcinoma of the prostate: Analyses of low and high grade (risk) carcinomas with criteria of the International Society of Urological Pathology (ISUP). *Pathol Res Pract* 209:190-194, 2013
  26. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al: Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 365:107-118, 2011
  27. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al: Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 12:451-459, 2011
  28. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al: 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 292:821-827, 2004
  29. Castle KO, Hoffman KE, Levy LB, et al. Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**, e693–9.

30. Keane FK, Chen M-H, Zhang D, et al: The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer* 120:1787-1793, 2014
31. D'Amico AV. Personalizing the duration of androgen deprivation use in the management of intermediate risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32:1-4.
32. ICOPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de próstata, 1ª edición, Diciembre de 2015
33. Al-Mamgani A, Van Putten WLJ, Heemsbergen WD, et al. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:980-988.
34. Koper PC, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate cancer: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:727-743
35. Michalski JM. Et al. Long-term toxicity following 3D conformal radiation therapy for prostate cancer from the RTOG 9406 phase I/II dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:14-22.
36. Dearnaley et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 475–87
37. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother. Oncol. J. Eur. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* 2012;103(2):217-22.
38. Marc Roach III, et al Whole –pelvis, “mini pelvis” or prostate –only external beam radiotherapy after neoadjuvant and concurrent hormonal therapy in patients treated in the radiation therapy oncology group 9413 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 647-653

39. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA*. 2018;319(9):896-905.
40. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU. Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology*. 1997 Mar;49(3A Suppl):74-83.
41. Pollack A, Ashoori F, Sikes C, et al. The early supra-additive apoptotic response of R3327-G prostate tumors to androgen ablation and radiation is not sustained with multiple fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Jan 1;46(1):153-8.
42. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet*. 2002;360(9327):103-6.
43. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2143–9.
44. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1243-52.
45. Roach M 3rd. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol* 1993; 150: 1923–24
46. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:596-615.

47. Dearnaley DP, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272
48. Hanlon AL et al. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. In *J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:51-59
49. Cosset JM, Hannoun-Levi JM, Peiffert D, Delannes M, Pommier P, Pierrat N, Nickers P, Thomas L, Chauveinc L. Permanentimplant prostate cancer brachytherapy: 2013 state-of-the art. *Cancer Radiother.* 2013 Apr;17(2):111-7.
50. Shen X, Keith SW, Mishra MV, Dicker AP, Showalter TN. The impact of brachytherapy on prostate cancer-specific mortality for definitive radiation therapy of high-grade prostate cancer: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jul 15;83(4):1154-9.
51. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2004;58(4):1048–1055.
52. D'Amico AV, Moran BJ, Braccioforte MH, Dosoretz D, Salenius S, Katin M, Ross R, Chen MH. Risk of death from prostate cancer after brachytherapy alone or with radiation, androgen suppression therapy, or both in men with high-risk disease. *J Clin Oncol.* 2009 Aug 20;27(24):3923-8.
53. Demanes DJ, Brandt D, Schour L, Hill DR. Excellent results from high dose rate brachytherapy and external beam for prostate cancer are not improved by androgen deprivation. *Am J Clin Oncol.* 2009 Aug;32(4):342-7.

54. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015;67:825–36.
55. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2007;352:154–64.
56. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745–55.
57. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study.. *Lancet Oncol* 2010;11:1066-1073.
58. Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of Radiation Therapy Oncology Group protocol 92-02: A phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497-2504.
59. D’Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: A randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
60. Cahlon O, Hunt M, Zelefsky MJ. Intensity-modulated radiation therapy: Supportive data for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2008;18:48-57.
61. Nanda A, Chen M, Moran BJ, et al. Neoadjuvant hormonal therapy use and the risk of death in men with prostate cancer treated with brachytherapy who have no or at least a single risk factor for coronary artery disease. *Eur Urol* 2014;65:177-185.
62. Van Poppel H, Tombal B. Cardiovascular risk during hormonal treatment in patients with prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2011;3:49-55.

63. Sanguineti G, Agostinelli S, Foppiano F, et al. Adjuvant androgen deprivation impacts late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate carcinoma. *Br J Cancer* 2002;86:1843-1847.
64. Jani AB, Gratzle J. Late radiotherapy toxicity after prostate cancer treatment: Influence of hormonal therapy. *Urology* 2005;66:566-570.
65. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:2516-2527.
66. Zapatero A, García-Vicente F, Martín de Vidales C, 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* 2011; **81**: 1279–81.
67. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; **53**: 447–57.
68. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; **50**: 163–70.
69. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc [B]* 1972; **34**: 187–220.
70. Morris WJ, Tyldesley S, Rodda S, et al. Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:275-285.
71. Nguyen PL. The long and short of it: New lessons on the optimal duration of androgen deprivation therapy for high risk prostate cancer and where we need to go from here. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101:1014-1017.
72. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:296-303.

73. Spratt DE, Zhang J, Santiago-Jimenez M, et al. Development and validation of a novel integrated clinical-genomic risk group classification for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:581-590.
74. Feng FY, Blas K, Olson K, Stenmark M, Sandler H, Hamstra DA. Retrospective evaluation reveals that long-term androgen deprivation therapy improves cause-specific and overall survival in the setting of dose-escalated radiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **86**: 64–71.
75. Krauss DK, Kestin L, Ye H, Brabbins D, Ghilezan M, Gustafson G. Lack of benefit for the addition of androgen deprivation therapy to dose-escalated radiotherapy in the treatment of intermediate- and high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; **80**: 1064–71.
76. Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al: Duration of androgen suppression before radiotherapy for localized prostate cancer: Radiation Therapy Oncology Group randomized clinical trial 9910. *J Clin Oncol* 2015; **33**:332-339
77. Mirhadi AJ, Zhang Q, Hanks GE, et al. Effect of long-term hormonal therapy (vs short-term hormonal therapy): A secondary analysis of intermediate-risk prostate cancer patients treated on NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97:511-515.
78. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A, et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localized prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009; **45**: 2825–34.
79. Bolla M. Current status of combined radiation therapy and androgen suppression in locally advanced prostate cancer: What is the way forward? *Eur Urol* 2010; **9** (Suppl): 788–93.

80. Dubray BM, Beckendorf V, Guerif S, et al. Does short-term androgen depletion add to high-dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate-risk prostate cancer? Intermediate analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741). *J Clin Oncol* 2011; 29: abs 4521.
81. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. Effect of Standard vs Dose-Escalated Radiation Therapy for Patients With Intermediate-Risk Prostate Cancer The NRG Oncology RTOG 0126 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):e180039. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0039
82. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al: Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 158:709-717, 2013
83. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-1911.
84. Roach M 3rd. Targeting pelvic lymph nodes in men with intermediate- and high-risk prostate cancer, and confusion about the results of the randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:3816-3817. author reply 3817-3818.
85. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: Updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646-655.
86. Nguyen PL, D'Amico AV. Targeting pelvic lymph nodes in men with intermediate- and high-risk prostate cancer despite two negative randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26:2055-2056. author reply 2056- 2057.



87. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-1418.
88. Syndikus I, Morgan RC, Sydes MR, et al. Late gastrointestinal toxicity after dose-escalated conformal radiotherapy for early prostate cancer: Results from the UK Medical Research Council RT01 trial (ISRCTN47772397). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:773-783.
89. Beckendorf V, Guerif S, LePrise E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-1063.
90. Ghadjar P, Jackson A, Spratt DE, et al. Patterns and predictors on amelioration of genitourinary toxicity after high-dose intensitymodulated radiation therapy for localized prostate cancer: Implications for defining postradiotherapy urinary toxicity. *Eur Urol* 2013;64:931-938.
91. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125-129.
92. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the RTOG 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;87:932-938.
93. Lawton C, Dignam J, Hanks G, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: Long-term update of NRG Oncology/RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93(Suppl.):S44.

94. Edelman S, Liauw SL, Rossi PJ, et al. High-dose radiotherapy with or without androgen deprivation therapy for intermediate-risk prostate cancer: Cancer control and toxicity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1473-1479.
95. Lawton C, Bae K, Pilepich M, et al. Long-term treatment sequelae after external beam irradiation with or without hormonal manipulation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of Radiation Therapy Oncology Group studies 85-31, 86-10, and 92-02. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:437-441.
96. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, et al. Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009; 115:3446-3456.
97. Zapatero A, González-San Segundo C, Boladeras A, et al. Androgen deprivation and radiotherapy in patients with prostate cancer and cardiovascular risk factors: Clinical controversies. *Clin Transl Oncol* 2015;17:223-229.
98. O'Farrell S, Garmo H, Holmberg L, et al. Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:1243-1251.
99. Nguyen PL, Chen MH, Beckman JA, et al. Influence of androgen deprivation therapy on all-cause mortality in men with high-risk prostate cancer and a history of congestive heart failure or myocardial infarction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1411-1416.
100. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol* 2009;27:92-99.
101. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: Analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-824.

- 102.** Roach M 3rd, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26:585-591.
- 103.** Voog JC, Paulus R, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality following short-term androgen deprivation in clinically localized prostate cancer: An analysis of RTOG 94-08. *Eur Urol* 2016;69: 204-210.
- 104.** Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-2366.
- 105.** Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: A meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:386-396.
- 106.** Muralidhar V, Regan MM, Werner L, et al. Duration of androgen deprivation therapy for high-risk prostate cancer: Application of randomized trial data in a tertiary referral cancer center. *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:e299-e305.
- 107.** Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei X, et al. Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; **85**: 1012–7.
- 108.** Zapatero, A., Guerrero A., Maldonado X., et al. Late Radiation and cardiovascular adverse effects following androgen deprivation and high dose radiotherapy in prostate cancer: Results from DART 01/05 Randomized Phase III trial. *Int J. Radiat oncol Biol Phys*, 2016;96: 341–348
- 109.** Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically

- localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965–74.
- 110.** Zapatero A., Valcárcel F., Calvo FA., Algas R., Béjar A., Maldonado X., Villá S. Risk-adapted androgen ablation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does Radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation?. A GICOR study. *J Clin Oncol* 23:6561-68, 2005
- 111.** Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:125-129.
- 112.** Zapatero, M. Roch, D. Büchser, et al. Improved Late Rectal and Urinary Toxicity With High-Dose Intensity Modulated Radiation Therapy Using Intraprostate Fiducial Markers for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 96 (Number 2S, Supplement) E 2588
- 113.** King CR, Freeman D, Kaplan I, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109:217-21.
- 114.** Aluwini, P. van Rooij, M. Hoogeman, W. Kirkels, I.-K. Kolkman-Deurloo, and C. Bangma, “Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results,” *Radiation Oncology*, vol. 8;84, 2013.

## **Anexo I**

## 1. Trabajos publicados relacionados y factor de impacto

Zapatero A., Guerrero A., Maldonado X., Alvarez A., González Sansegundo C., Cabeza Rodríguez M.A, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase III trial. *Lancet Oncol* 2015, Mar; vol 16, n 3: 320-327

*Factor de impacto: 36.418*

Zapatero A., González Sansegundo C, Boladeras A., Gomez Camaño A., López Torrecilla JL., X.Maldonado. Androgen deprivation and radiotherapy in patients with prostate cancer and cardiovascular risk factors: clinical controversies. *Clin. Translat.Oncol.* 2015; vol 17:223-229

*Factor de impacto: 1.66*

Zapatero, A., Guerrero A., Maldonado X., Alvarez A., González Sansegundo C, Cabeza MA., Macias V., Olivé P., Casas F., Boladeras A., Martin de Vidales C., Vázquez de la Torre M., Calvo F. Late Radiation and cardiovascular adverse effects following androgen deprivation and high dose radiotherapy in prostate cancer: Results from DART 01/05 Randomized Phase III trial. *Int J. Radiat oncol Biol Phys*, 2016 Vol. 96, Issue 2, 341–348

*Factor de impacto: 5.54*

Juan Morote, Inma Comas, Jacques Planas, Xavier Maldonado, Ana Celma, José Placer, Roser Ferrer, Joan Carles, Lucas Regis. Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer

Patients Undergoing LuteinizingHormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. Clinical Genitourinary Cancer, Vol. No.2017. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.10.025>

*Factor de impacto: 1.58*

Zapatero A., Valcárcel F., Calvo FA., Algas R., Béjar A., Maldonado X., Villá S.  
Risk-adapted androgen ablation and escalated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Does Radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant androgen deprivation?. A GICOR study. J Clin Oncol 23:6561-68, 2005

*Factor de impacto: 10.2*

## **2. Becas asociadas y financiación.**

Beca del Fondo de Investigación Sanitaria 04/2506

Fondos de investigación AstraZeneca para soporte del estudio estadístico

## Índice de figuras

Figura 1. Esquema del estudio multicéntrico fase III DART01/05 con aleatorización 1:1.

Figura 2. Adherencia al protocolo en el ensayo DART 01/05

Figura 3. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS).

Figura 4. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS) en pacientes de alto riesgo.

Figura 5. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad bioquímica (BDFS) en pacientes de riesgo intermedio.

Figura 6. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia global (OS) en pacientes de riesgo intermedio y alto conjuntamente.

Figura 7. Estimación por Kaplan-Meier de la supervivencia global (OS) en pacientes de riesgo intermedio y alto separados.

Figura 8. Estimación actuarial de la supervivencia libre de metástasis en pacientes de riesgo intermedio y alto conjuntamente.

Figura 9. Estimación actuarial de la supervivencia libre de metástasis en pacientes de riesgo intermedio y alto por separado.

Figura 10. Estimación actuarial de la supervivencia cáncer específica.

Figura 11: Beneficio del efecto de la duración de la deprivación androgénica estratificado por grupos de riesgo.



Figura 12. Tiempo al desarrollo de toxicidad rectal tardía grado  $\geq 2$  por brazo de tratamiento.

Figura 13. Tiempo al desarrollo de toxicidad urinaria tardía grado  $\geq 2$  por brazo de tratamiento.

Figura 14. Tiempo actuarial para el desarrollo de toxicidad cardiovascular por brazo de tratamiento.

## Indice de tablas

Tabla 1: Estudios fase II y Fase III que demuestran el beneficio de la adición de la deprivación androgénica en términos de supervivencia, mientras que los estudios de escalada de dosis muestran un aumento del control bioquímico de la enfermedad.

Tabla 2: Estratificación de los grupos de riesgo de la NCCN V. 2.2018 y recomendación de la estadificación.

Tabla 3. Estudios sobre la duración de la deprivación androgénica en combinación con dosis convencionales y altas dosis de radioterapia en cáncer de próstata de alto riesgo.

Tabla 4. Miembros del Grupo Multicéntrico del GICOR y procedencia que participaron en el ensayo fase III DART 01/05 GICOR

Tabla 5: Características de los pacientes basales y del tratamiento recibido en el protocolo DART 01/05

Tabla 6: Análisis univariado y multivariado del fallo bioquímico.

Tabla 7. Características basales de los pacientes atendiendo a los factores predisponentes de toxicidad tardía.

Tabla 8: Toxicidad crónica por radioterapia.

Tabla 9. Análisis multivariado para toxicidad grado  $\geq 2$  rectal y urinaria

Tabla 10. Toxicidad cardiovascular en toda la serie de pacientes.

Tabla 11: Estudios dirigidos a la duración de la deprivación androgénica en combinación con dosis convencionales y altas dosis de radioterapia en pacientes alto riesgo.

Tabla 12. Tests basados en plataformas moleculares y genómicas para desarrollo de herramientas predictivas y pronósticas.

