

---

***RADIOTERAPIA HIPOFRACIONADA EM CÂNCER DE PRÓSTATA***

---

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

**Elaboração:** janeiro de 2021.

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Radioterapia.

**Participantes:** Daniel Moore Freitas Palhares, Leonardo Cunha Furbino Pimentel, Marcus Simões Castilho, Andrea Barleze da Costa, Márcio Lemberg Reisner, Felipe Quintino Kuhnen, Anderson Pássaro, Elton Trigo Teixeira Leite, Fábio de Lima Costa Faustino, Fernando Mariano Obst, Flávio Napoleão Buarque Barbosa Ferro Costa, Giovani Thomaz Pioner, Ícaro Thiago de Carvalho, João Luís Fernandes da Silva, Lisa Karina Kokay Morikawa, Pedro Henrique da Rocha Zanuncio, Rodrigo de Moraes Hanriot, Arthur Accioly Rosa.

**Grupo MBE AMB:** Wanderley Marques Bernardo.

## Resumo

Vários estudos prospectivos randomizados mostraram que o hipofracionamento tem a mesma eficácia e segurança que o fracionamento convencional no tratamento do câncer de próstata localizado. Existem diversos benefícios do hipofracionamento, incluindo esquema de tratamento mais conveniente ao paciente e melhor uso dos recursos, o que é especialmente importante em países de baixa e média renda como o Brasil. Com base nesses dados, a Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) organizou esta Diretriz para orientar e apoiar o uso de radioterapia (RT) hipofracionada em câncer de próstata localizado no Brasil. A literatura relevante sobre hipofracionamento moderado (mHipo) e ultra-hipofracionamento (uHipo) foi revisada e discutida por um grupo de especialistas de centros públicos e privados de diferentes partes do Brasil. Várias questões-chave que abordavam as indicações clínicas, os resultados e os requisitos tecnológicos para o tratamento com hipofracionamento foram discutidos e votados. Para cada questão, seria alcançado o consenso se houvesse concordância de pelo menos 75% dos membros do painel. As recomendações foram descritas neste artigo. Isso ajudará os rádio-oncologistas e físicos médicos brasileiros a tratar com segurança os pacientes com câncer de próstata localizado com hipofracionamento.

## Introdução

O Câncer de Próstata (CaP) é um dos mais incidentes no Brasil e no mundo, representando mais de 30% de todos os casos em homens<sup>1,2</sup>. A maioria dos pacientes é diagnosticada com a doença localizada e é elegível para terapia curativa. Radioterapia (RT) e cirurgia são opções de tratamento igualmente eficazes e por volta de um terço dos pacientes recebe RT definitiva<sup>3-5</sup>. Tradicionalmente, os pacientes têm sido tratados com 35 a 44 frações diárias consecutivas de 1,8 a 2,0 Gy (doses totais de 70 a 79,2 Gy)<sup>3,5</sup>. Esse esquema é conhecido como radioterapia de fracionamento convencional (*Conventional Fractionation - convFx*)<sup>3,6-8</sup>.

Nos últimos anos, vários ensaios clínicos prospectivos randomizados e controlados (ERC) vêm mostrando que o uso de radioterapia hipofracionada moderada (*moderate hypofractionated radiotherapy* – mHipo, tamanho das frações entre 2,4 e 3,4 Gy) ou ultra-hipofracionada (*ultra-hypofractionated radiotherapy* - uHipo, tamanho das frações > 5 Gy) tem eficácia e toxicidade comparáveis ao convFx<sup>9-24</sup>.

Existem várias razões que justificam esses estudos. Primeiramente, alguns dados sugerem que o hipofracionamento poderia aumentar o índice terapêutico, já que as células do

CaP são especialmente sensíveis a altas doses diárias de radiação (baixa relação alfa-beta)<sup>25</sup>. Essa vantagem rádio-biológica poderia ser traduzida em ganhos clínicos mais adiante. Em segundo lugar, doses diárias mais altas significam menos dias de tratamento. Esse fato poderia beneficiar tanto os pacientes quanto os próprios departamentos de RT e o sistema público de saúde, uma vez que: (i) um número menor de visitas dos pacientes à clínica poderia reduzir desafios logísticos, aumentar a aderência dos pacientes e reduzir os custos do tratamento; (ii) do ponto de vista dos departamentos de RT e do sistema público, o mHipo e o uHipo poderiam ampliar a capacidade instalada graças a uma duração mais curta dos tratamentos e a um aumento da rotatividade dos equipamentos. Esse fator é especialmente importante em países de baixa e média rendas (PBMR), onde a maioria da população depende do sistema público de saúde e pode haver escassez de aceleradores lineares<sup>6,26-29</sup>.

Embora o hipofracionamento seja uma estratégia importante de tratamento do CaP, sua implementação em PBMRs pode se tornar um grande desafio pela necessidade de treinamento intensivo de pessoal e de atualizações tecnológicas, sobretudo em centros comunitários não acadêmicos.

Com o objetivo de apoiar rádio-oncologistas e físicos médicos na implementação do hipofracionamento na prática clínica, esta Diretriz teve o objetivo de padronizar indicações e requisitos mínimos para a aplicação segura da radioterapia hipofracionada em pacientes com CaP localizado no Brasil. Esta Diretriz não aborda o hipofracionamento em pacientes com linfonodos clinicamente positivos ou submetidos previamente a prostatectomia.

## **Materiais e Métodos**

A Sociedade Brasileira de Radioterapia (SBRT) designou um grupo de sete rádio-oncologistas para preparar e conduzir o consenso realizado na cidade de São Paulo/SP no dia 11 de outubro de 2019. Dezesesseis rádio-oncologistas de diferentes regiões do Brasil, de instituições tanto públicas quanto privadas, com reconhecida *expertise* na área, compareceram ao encontro e compuseram o painel. Um urologista e um físico médico foram convidados para representar, respectivamente, a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e a Associação Brasileira de Física Médica (ABFM). Ambos puderam dar suas sugestões e apresentar suas opiniões, mas não tiveram direito a voto.

Foi feita uma revisão sistemática da literatura no portal MEDLINE PubMed utilizando o modelo P.I.C.O. (*population, intervention, comparison, outcome* - população, intervenção, comparação e desfecho). Foram revisados estudos que incluíam pacientes com CaP localizado tratados com radioterapia hipofracionada ou ultra-hipofracionada. Os desfechos de

interesse foram o controle do tumor, sobrevida global, toxicidade aguda ou tardia e qualidade de vida. Foram avaliados ERCs, meta-análises de ERCs ou estudos observacionais prospectivos selecionados publicados em inglês entre 1º de dezembro de 2001 e 31 de agosto de 2019. Artigos acerca de RT pós-cirúrgica (adjuvante ou de resgate), braquiterapia, doença metastática ou reirradiação foram excluídos.

A metodologia de votação se deu conforme descrito a seguir. Primeiramente, foi estabelecido um procedimento formal inicial. Os artigos de revisão foram discutidos para que os rádio-oncologistas tivessem suporte para tomar suas decisões de maneira mais embasada possível antes de cada questão-chave (QC). Foi dado um intervalo de tempo para que os membros pudessem argumentar a favor ou contra cada afirmação. Depois dessa argumentação, a votação foi conduzida de acordo com o Método Delphi<sup>30</sup>. Os panelistas puderam concordar ou discordar de cada QC. Para se atingir o consenso, foi necessária uma concordância mínima de 75% dos panelistas. Comentários adicionais ou recomendações específicas foram colhidos depois da votação.

O grau de recomendação foi sugerido de acordo com o nível de evidência científica e categorizado em forte, médio ou fraco, conforme abaixo:

- **Nível Forte** – Dados obtidos de múltiplos estudos randomizados concordantes com bom tamanho amostral e/ou de meta-análises robustas de ensaios randomizados controlados.
- **Nível Médio** – Dados obtidos de meta-análises menos robustas, de um único ensaio randomizado ou de estudos observacionais não-randomizados.
- **Nível Fraco** – Dados obtidos a partir da opinião consensual de especialistas.

O encontro foi dividido em duas seções contendo tópicos sobre 1) mHipo e 2) uHipo.

## **Questões-Chave e Recomendações**

### Seção I – Hipofracionamento moderado em câncer de próstata localizado

#### I.1 – Cenário ótimo para indicação

## **QC 1. O uso do mHipo no câncer de próstata é adequado em quais grupos de risco?**

### I.1.1 Impacto do grupo de estratificação de risco

O painel considerou que o mHipo é segura e efetiva em pacientes com CaP independentemente do grupo de risco (nível de concordância de 100% para cada grupo, nível de evidência forte).

Embora haja menos evidência para apoiar o uso do mHipo em pacientes com muito alto risco (14), o painel o considerou apropriado desde que as restrições de dose nos órgãos de risco (OdR) sejam estritamente respeitadas. A indicação de mHipo deve ser independente do uso de hormonioterapia.

Os maiores ensaios randomizados e controlados que dão suporte à evidência científica dessa Diretriz são CHHiP<sup>9,10</sup>, HYPRO<sup>11-13</sup>, PROFIT<sup>14</sup>, RTOG 0415<sup>15,16</sup>, FOX CHASE<sup>17,18</sup>, MD Anderson<sup>19-21</sup> e o ensaio italiano<sup>22</sup>. Juntos eles somaram mais de 6.000 pacientes e demonstraram, com mediana de seguimento de 5 a 6 anos, que o mHipo apresenta desfechos oncológicos similares ao convFx. Mais de 80% dos pacientes eram de risco baixo ou intermediário. Portanto, a evidência científica é bastante forte para esse grupo. Os pacientes de alto risco também estiveram bem representados (em torno de 1.000) e não há razão para crer que o controle do tumor seja inferior em pacientes de alto ou muito alto risco tratados com mHipo.

## **QC 2. O uso do mHipo no câncer de próstata é adequado em quais das situações abaixo?**

### I.1.4 Impacto da ressecção transuretral da próstata

O painel considerou que o mHipo é adequado para pacientes submetidos à ressecção transuretral da próstata (*transurethral resection of the prostate* – TURP; nível de concordância de 81%, nível de evidência forte). Não obstante, o painel recomenda uma espera de 6 a 8 semanas para recuperação do paciente antes do início da RT<sup>31,32</sup>.

### I.1.5 Impacto da função urinária

O painel concordou que pacientes com função urinária severamente prejudicada não devem ser tratados com o mHipo, uma vez que podem estar suscetíveis a um aumento da toxicidade urinária (nível de concordância de 88%, nível de evidência forte). Nesses casos, o recomendado seria o tratamento dos sintomas, com TURP ou intervenção farmacológica,

antes de receber a RT. Tendo em mente que a seleção dos pacientes para tratamento de sintomas antes da RT pode ser objeto de debate, o painel sugere que o IPSS (*International Prostate Symptom Score*)  $\geq 18$  possa servir como referência para guiar essa decisão. Após o alívio dos sintomas, o mHipo pode ser usado.

## Seção I.2. Controle do tumor, toxicidade e qualidade de vida

### I.1.2 Impacto das vesículas seminais

Embora não seja objetivo desta Diretriz selecionar quais pacientes devem ou não se submeter ao tratamento das vesículas seminais, todos concordaram que é apropriado usar o mHipo quando elas fazem parte do volume de tratamento (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

### I.1.3 Impacto da drenagem dos linfonodos pélvicos

O grupo concordou que o uso do mHipo é apropriado quando o médico decide eletivamente tratar a drenagem pélvica (nível de concordância de 88%, nível de evidência médio). No entanto, o painel recomenda fortemente o uso de radioterapia de intensidade modulada do feixe (*intensity-modulated radiotherapy* - IMRT) ou arcoterapia volumétrica modulada (*volumetric modulated arc therapy* - VMAT) com radioterapia guiada por imagem (*image-guided radiotherapy* - IGRT) nesse tipo de contexto.

O ensaio Fox Chase<sup>17,18</sup> recrutou 303 pacientes de alto risco que foram submetidos a tratamento dos linfonodos pélvicos. Os resultados mostraram toxicidade similar entre o mHipo e o convFx.

## **QC 3: Como o mHipo se compara ao fracionamento convencional em termos de controle do tumor, toxicidade e qualidade de vida?**

### I.2.1 Controle do tumor

O painel concorda que o mHipo é equivalente ao convFx em termos de controle do tumor (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Os maiores ensaios randomizados e controlados que compararam o mHipo ao convFx mostraram um controle bioquímico equivalente em ambos os braços com mediana de seguimento de 5 a 6 anos<sup>9,13,14,17,18,21,22</sup>.



### I.2.2 Toxicidade

O painel considerou seguro o uso do mHipo em relação aos riscos de toxicidade gastrointestinal (GI) e genitourinária (GU) agudo ou crônico (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

Algumas observações foram apontadas. Primeiramente, ensaios randomizados e controlados mostraram não haver diferença no risco de toxicidade GU aguda/tardia ou GI tardia entre o mHipo e o convFx. Contudo, o mHipo foi associado a um leve aumento na toxicidade aguda moderada nos ensaios CHHiP, PROFIT, HYPRO e Fox Chase<sup>9,11-22</sup>. Vale notar que alguns dos estudos com mHipo testaram escalonamento de doses no braço experimental, o que poderia justificar o aumento da toxicidade GI aguda. O painel considerou, desta forma, que o impacto clínico do mHipo nessa toxicidade em particular é pequeno o suficiente para não comprometer essa estratégia. Em segundo lugar, pacientes com IPSS alto requerem aconselhamento sobre o risco de toxicidade urinária aumentada, conforme descrito acima.

O painel concordou que o mHipo é seguro também em relação à disfunção erétil (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

### I.2.3 Qualidade de vida

O painel concordou que o mHipo é equivalente ao convFx em termos de qualidade de vida (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Dados de diferentes estudos, incluindo os ensaios CHHiP e RTOG 0415, demonstraram que a qualidade de vida nos aspectos intestinal, urinário e sexual foi equivalente nos pacientes tratados com mHipo ou convFx<sup>15,16,18,19,33</sup>.

## Seção I.3 Esquema preferencial

### **QC 4: Há algum esquema preferencial para o mHipo?**

Em casos de tratamento da próstata e das vesículas seminais, os panelistas concordaram que o esquema preferencial para mHipo é 60 Gy em 20 frações de 3 Gy, baseado nos ensaios CHHiP e PROFIT (nível de concordância de 100%, nível de evidência médio)<sup>9,10,14</sup>. Juntos eles somaram o maior número de pacientes tratados com um único fracionamento (mais de 2.800, 1.600 dos quais foram tratados com 20 x 3 Gy) e contaram com representantes de todos os grupos de risco (baixo, intermediário e alto). Vale ressaltar que, embora os panelistas recomendem esse esquema em particular, outros fracionamentos

avaliados em ERCs também podem ser usados<sup>13,15,17,18,21,22</sup>, com exceção do 19 x 3 Gy, visto que não ficou provado que ele é não inferior ao convFx no ensaio CHHiP<sup>9,10</sup>.

Em casos de tratamento de drenagem pélvica, os panelistas não chegaram a um acordo sobre nenhum fracionamento específico (nível de concordância de 50%, nível de evidência médio). Nesses casos, portanto, cada médico deve decidir o melhor esquema baseado nos ERCs disponíveis. Não obstante, quando for feita a opção pelo tratamento de drenagem pélvica, o painel considera essencial usar IMRT/VMAT e IGRT.

#### Seção I.4 Técnicas de tratamento

### **QC 5: É adequado aplicar o mHipo com as técnicas seguintes?**

#### I.4.1 RT convencional ou bidimensional (RT-2D)

O painel concordou que a RT-2D não é apropriada para aplicação do mHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Primeiramente, nenhum dos estudos prospectivos sobre o mHipo usou RT bidimensional. Em segundo lugar, a RT-2D poderia expor os pacientes a níveis intoleráveis de toxicidade.

#### I.4.2 RT conformacional ou tridimensional (RT-3D)

O painel considerou apropriado o uso da RT-3D para aplicação do mHipo (nível de concordância de 88%, nível de evidência forte).

O painel avaliou que alguns ERCs permitiram o uso de RT-3D com níveis toleráveis de toxicidade tanto para o convFx quanto para o mHipo. Por exemplo, todos os pacientes do ensaio italiano<sup>22</sup>, 60% do ensaio CHHiP<sup>9</sup>, 21% do RTOG 0415<sup>15</sup> e 5% do Hypro<sup>13</sup> foram tratados com RT-3D. O ensaio PROFIT<sup>14</sup> também permitiu sua aplicação.

É importante notar que no ensaio CHHiP a RT-3D foi feita através de um arranjo complexo de campos (técnica *field-in-field* ou campo-a-campo) com o intuito de melhorar a distribuição da dose e respeitar suas restrições<sup>9</sup>.

O painel salientou, no entanto, que a RT-3D deve ser usada apenas se as exigências de restrições forem atendidas para cobertura de OdRs e de volume-alvo planejado (*planning target volume* - PTV). Embora a RT-3D seja uma opção aceitável, o uso de IMRT/VMAT, conforme discutido abaixo, deve ser encorajado.



#### I.4.3 Técnicas de intensidade modulada (IMRT/VMAT)

O painel recomendou o uso da IMRT/VMAT para a aplicação do mHipo, uma vez que é a técnica mais apropriada para preservar os OdRs simultaneamente a uma cobertura adequada do PTV (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Vale notar que a maioria dos ERCs de fase III utilizou apenas a IMRT ou a recomendou fortemente em relação à RT-3D<sup>9,11-21</sup>. Da mesma forma, o painel concordou que a IMRT/VMAT é a melhor opção para o tratamento do CaP e deve ser adotada sempre que possível.

Há evidências mostrando menores níveis de toxicidade com IMRT em relação à RT-3D. Por exemplo, um ensaio prospectivo randomizado fez uma comparação direta entre as duas técnicas em pacientes tratados com 25 frações de 2,8Gy (70 Gy)<sup>34</sup> e identificou uma menor toxicidade GI/GU no braço IMRT, com controle bioquímico similar em 5 anos. Além disso, outro estudo não-randomizado empregando esquemas convFx também mostrou uma redução na toxicidade GI/GU com IMRT em relação à RT-3D<sup>35-37</sup>.

#### I.5 Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT)

**QC 6: Considerando o uso da IGRT, quais das técnicas e frequências de imagens são adequadas para o mHipo?**

Em relação à técnica, o painel considerou que o uso de dispositivos de imagens tridimensionais, como tomografia computadorizada de feixe cônico (*cone beam computed tomography* - CB-CT) e ultrassonografia (US), com ou sem marcadores fiduciais são adequados para tratamento com mHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Da mesma forma, o painel também considerou que o uso de dispositivos eletrônicos de imagem bidimensional (*electronic portal imaging devices* - EPIDs) com marcadores fiduciais são adequados para o tratamento com mHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Embora a maioria dos rádio-oncologistas tenha considerado que o uso de imagens bidimensionais *online* sem marcadores fiduciais é adequado, o consenso mínimo não foi atingido (nível de concordância de 69%, nível de evidência médio). Finalmente, a realização de imagens bidimensionais *off-line* (por exemplo, radiografia computadorizada - *Computed Radiography* – CR), com ou sem marcadores fiduciais, foi considerado inadequado graças a incertezas em relação ao controle de qualidade das imagens reveladas e ao risco de movimentação do paciente durante o tempo de espera pelo processamento do filme (nível de concordância de 75% e 81%, respectivamente, nível de evidência médio).

No que diz respeito à frequência, o painel considerou inapropriado submeter o paciente ao exame de imagem apenas uma vez por semana por considerar que o volume de dados seria insuficiente para avaliar erros sistemáticos de *setup* (nível de concordância de 82%, nível de evidência médio). Por outro lado, o painel concordou que são apropriadas as frequências de 3 vezes por semana (nível de concordância de 75%, nível de evidência médio), de uma vez por dia para as 5 primeiras frações e, subsequentemente, de uma vez por semana (nível de concordância de 82%, nível de evidência médio) e ainda de uma vez por dia ao longo de todo o tratamento (nível de concordância de 100%, nível de evidência médio).

Caso diferentes modalidades de IGRT estejam disponíveis, o painel sugere que cada departamento avalie a relação entre a tecnologia e o número de pacientes sob tratamento para o melhor ajuste do IGRT em termos de modalidade e frequência, considerando as recomendações elencadas acima.

O painel também recomendou que cada departamento avalie as configurações e erros intra-frações para uma seleção segura das margens de PTV, especialmente nos casos em que a frequência de imagens seja menor que uma vez por dia. O painel argumentou ainda que imagens diárias devem ser consideradas em casos de margens de PTV muito restritas e recomendou que um conjunto inicial de imagens deve ser avaliado antes de se reduzir a frequência para menos de uma vez por dia.

O IGRT contribui com a redução dos riscos de toxicidade e de erro do alvo, especialmente para os tratamentos hipofracionados. Seus benefícios foram demonstrados em estudos comparativos entre tratamentos com e sem IGRT<sup>38-46</sup>. Um ensaio de fase III publicado recentemente, por exemplo, mostrou a realização de imagens diárias (78% CB-CT, 22% imagens 2D com marcadores fiduciais) melhorou significativamente o controle bioquímico e a toxicidade retal em comparação com pacientes tratados com imagens com frequência semanal<sup>38</sup>.

Diferentes formas e frequências de IGRT foram utilizadas em ERCs de fase III, por exemplo, imagens diárias de US, CB-CT ou KV associada a marcadores fiduciais<sup>13,14</sup>, ou EPID por 3 dias consecutivos seguido de imagens semanais<sup>9,22</sup>.

## Seção II – Ultra-hipofracionamento

### Seção II.1 – Cenário ótimo de indicação

## **QC 7. O uso de uHipo no câncer de próstata é adequado em quais grupos de risco?**

### II.1.1 Impacto da estratificação dos grupos de risco

O painel considerou que a uHipo é segura e efetiva em pacientes de grupos de baixo risco (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte), intermediário favorável (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte) e intermediário desfavorável (nível de concordância de 94%, nível de evidência médio). O painel concordou ainda que a uHipo não é apropriada para pacientes com alto e muito alto risco (nível de concordância de 81%, nível de evidência médio).

Existem dois ERCs de fase III publicados comparando a uHipo com o convFx ou com o mHipo. O ensaio PACE-B<sup>24</sup> contou com 7% de pacientes de baixo risco e 93% de risco intermediário favorável, enquanto o ensaio HYPO-PC-RT<sup>23</sup> incluiu 89% de risco intermediário e apenas 11% de alto risco. Vários outros estudos prospectivos não-randomizados sobre a uHipo foram publicados, mas a maioria incluiu apenas pacientes de risco baixo a intermediário<sup>47-51</sup>. Portanto, devido ao pequeno número de pacientes de alto risco tratados com uHipo, o painel considerou que as evidências não são suficientemente robustas para indicação na prática clínica. Alguns panelistas que se posicionaram a favor do uso de uHipo para esses pacientes salientaram que sua aplicação deveria ser considerada apropriada apenas nos casos de não irradiação dos linfonodos pélvicos. Todavia, essa particularidade não foi submetida a votação, não sendo possível, portanto, indicar um nível de concordância. O painel também concordou que a indicação da uHipo deve ser independente do uso de hormonioterapia.

## **QC 8. O uso do uHipo no câncer de próstata é adequado com quais das características abaixo?**

### II.1.2 Impacto da doença extracapsular

A maioria dos participantes considerou que o uso da uHipo não é apropriado para pacientes com extravasamento extracapsular (cT3a), embora não tenha havido consenso a respeito (nível de concordância de 62%, nível de evidência médio). Poucos pacientes com essa característica foram tratados nos artigos publicados (4% no ensaio HYPO-PC-RT<sup>23</sup> e nenhum no PACE-B<sup>24</sup>), o que é insuficiente para apoiar a uHipo nesse contexto.

### II.1.3 Impacto das vesículas seminais

Embora não seja objetivo desta Diretriz selecionar quais pacientes devem ou não ser submetidos ao tratamento das vesículas seminais, todos concordaram que o uso da uHipo é apropriado caso se decida eletivamente por esse tratamento (nível de concordância de 100%, nível de evidência médio).

### II.1.4 Impacto dos linfonodos pélvicos

O grupo concordou que o uso da uHipo não é apropriado no tratamento da drenagem pélvica (nível de concordância de 100%, nível de evidência fraco), uma vez que ela não foi incluída em nenhum dos ERCs publicados. Há, no entanto, ensaios em andamento que avaliam essa modalidade de tratamento (NCT01953055 e NCT03253978).

### II.1.5 Impacto da ressecção transuretral da próstata (TURP)

Não houve consenso sobre a adequação ou não do uso da uHipo em pacientes submetidos a TURP (nível de concordância de 50%, nível de evidência fraco). Recomenda-se, portanto, que cada caso seja cuidadosamente avaliado e que outras opções de fracionamento (convFx ou mHipo) sejam consideradas.

### II.1.6 Impacto da função urinária

O painel concordou que pacientes com função urinário severamente comprometida não devem ser tratados com uHipo, uma vez que estarão suscetíveis a níveis de toxicidade urinária aumentados (nível de concordância de 100%, nível de evidência fraco). Nesses casos, eles podem ser encaminhados para o tratamento dos sintomas e devem ser considerados para receberem RT com outros esquemas de fracionamento (convFx ou mHipo).

## II.2 Controle do tumor, toxicidade e qualidade de vida

**QC 9: Como o uHipo se compara ao fracionamento convencional em termos do controle do tumor, toxicidade e qualidade de vida?**

### II. 2.1. Controle do tumor

O painel concordou que a uHipo é equivalente ao convFx em termos de controle do tumor (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). O mais importante ERC de fase III a dar apoio a essa afirmação é o ensaio HYPO-RT-PC<sup>23</sup>, que demonstrou, com um seguimento de 5 anos, que o uHipo (7 x 6,1 Gy) foi não-inferior ao convFx (39 x 2 Gy) em relação à sobrevida livre de falha.

### II.2.2. Toxicidade

O painel considerou que o uso da uHipo é seguro em relação ao risco de toxicidade GI e GU aguda ou crônica (nível de concordância de 100% para todos os casos, nível de evidência forte).

O ensaio HYPO-PC-RT<sup>23</sup> mostrou que efeitos colaterais precoces foram levemente maiores no grupo uHipo. Os autores sugeriram que essa diferença poderia ser um reflexo do curso acelerado do esquema de uHipo (doses aplicadas em 2,5 semanas *versus* 8 semanas). A toxicidade GU/GI tardia reportada tanto por médicos quanto por pacientes foi similar em ambos os grupos, com exceção de um aumento na frequência urinária no grupo uHipo um ano após o tratamento. Por outro lado, o ensaio PACE-B<sup>24</sup> mostrou não haver diferença na toxicidade GU/GI aguda de grau 2 entre os grupos convFx/mHipo e uHipo. Os dados para toxicidade tardia desse ensaio ainda não foram publicados.

O painel concordou que o uHipo é seguro em relação à disfunção erétil (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). O ensaio HYPO-PC-RT<sup>23</sup> reportou ausência de diferença significativa na função erétil entre ambos os braços de tratamento.

### II.1.7. Qualidade de vida (QdV)

O painel concordou que há evidência suficiente de que a uHipo tem um perfil de toxicidade favorável, com impacto mínimo na QdV nos aspectos urinário e intestinal de longo prazo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

### II.3 Esquema de doses preferencial

### **QC 10: Há algum esquema preferencial para o uHipo?**

A Diretriz concordou que os seguintes esquemas de fracionamento são preferenciais para o uHipo: 5 x 7,25 Gy (nível de concordância de 94%, nível de evidência médio), 5 x 8 Gy (nível de concordância de 75%, nível de evidência médio) e 7 x 6,1 Gy (nível de concordância de 100%, nível de evidência médio). Os braços experimentais dos ensaios PACE-B<sup>24</sup> e HYPO-PC-RT<sup>23</sup> foram de, respectivamente, 36,25 Gy em 5 frações de 7,25 Gy e 42,70 Gy em 7 frações de 6,1 Gy. Os dados sobre segurança e eficácia desses estudos foram discutidos acima. A aceitação da dose de 40 Gy em 5 frações de 8 Gy foi baseada em um ensaio de fase II, contando apenas com o braço experimental e pacientes de baixo risco, que mostrou controle bioquímico, toxicidade e qualidade de vida favoráveis depois de 5 anos de seguimento<sup>47</sup>.

#### II.4. Técnicas de tratamento

### **QC 11: É adequado aplicar o uHipo com as técnicas seguintes?**

O painel considerou inapropriado o uso de RT-2D para o uHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). Embora a maioria dos panelistas tenha considerado a RT-3D adequada para o uHipo, não se chegou a um consenso a esse respeito (nível de concordância de 68%, nível de evidência médio). Por fim, o painel concordou que técnicas de intensidade modulada (IMRT/VMAT) são adequadas para o uHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

Na maioria dos estudos prospectivos acerca do uHipo, os pacientes foram tratados com IMRT ou VMAT. No ensaio Hypo-RT-PC<sup>23</sup>, entretanto, 80% deles foram tratados com RT-3D e não foram reportadas diferenças na toxicidade ou no controle bioquímico. Todos os pacientes do ensaio PACE-B<sup>24</sup> foram tratados com IMRT.

#### II.5 Radioterapia Guiada por Imagem (IGRT)

##### II.5.1. Modalidade e frequência da IGRT



**QC 12: Considerando o uso de IGRT, quais das técnicas de imagem são adequadas para o uHipo? O uso de imagens diárias é compulsório?**

O painel concordou que o uso de dispositivos de imagem tridimensional (CB-CT ou US), com ou sem marcadores fiduciais, ou bidimensional *on-board* (EPID) com marcadores fiduciais são adequados para o tratamento de pacientes com uHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte). O painel também concordou que as demais modalidades são inapropriadas, como imagens bidimensionais *on-board* sem marcadores fiduciais ou imagens bidimensionais *off-line* com ou sem marcadores fiduciais (nível de concordância de 100%, nível de evidência médio). Por conta da dose muito alta por fração, sugere-se que o tratamento seja tão rápido e preciso quanto possível para minimizar os erros intra-fração. O painel concordou que é compulsório o uso de imagens diárias para guiar o tratamento com uHipo (nível de concordância de 100%, nível de evidência forte).

O ensaio Hypo-RT-PC<sup>23</sup> permitiu IGRT com filmes ortogonais e marcadores fiduciais ou CB-CT. No ensaio PACE-B<sup>24</sup>, 55% dos pacientes submetidos à uHipo fizeram exames de imagem com CB-CT com ou sem marcadores fiduciais, 41% com imagens planares com monitoramento de intra-fração e 2,4% com imagens planares com marcadores fiduciais. Não há estudos na literatura comparando as diferentes técnicas de IGRT, não sendo possível identificar benefício significativo de uma técnica sobre a outra<sup>52</sup>.

#### II.5.2. Monitoramento intra-fração

**QC 13: Considerando o uso de imagens para guiar o tratamento de radioterapia, é seguro fazer o uHipo sem monitoramento intra-fração?**

O painel considerou seguro conduzir o tratamento com uHipo sem monitoramento intra-fração (nível de concordância de 94%, nível de evidência médio). Os panelistas recomendaram, contudo, que o tratamento seja aplicado no menor tempo possível para reduzir os erros intra-fração devido à movimentação do paciente ou da próstata, e que a duração seja considerada e mantida em mente pela equipe de que está realizando o tratamento.

O ensaio Hypo-RT-PC<sup>23</sup> não usou monitoramento intra-fração, ao passo que o PACE-B<sup>24</sup> usou apenas em pacientes selecionados. Para os que não usaram o

monitoramento intra-fração no ensaio PACE-B, imagens estáticas foram repetidas no braço uHipo para tratamentos acima de 3 minutos.

## Conclusão

O uso do hipofracionamento apresenta várias vantagens, tais como cronogramas mais convenientes e um uso mais racional dos recursos de radioterapia. Em consequência, o acesso dos pacientes ao tratamento pode ser facilitado e isso é especialmente importante em PBMRs como o Brasil. As recomendações acima focaram nas técnicas aceitáveis e os recursos necessários para a aplicação segura da RT hipofracionada no CaP.

Em termos de cenários, o painel concordou que o mHipo é adequado para pacientes de todos os grupos de risco, independentemente do tratamento das vesículas seminais ou da drenagem pélvica. O esquema mais recomendado foi o 60 Gy (20 x 3 Gy). O painel concordou também que o tratamento pode ser aplicado via RT-3D, mas o uso da IMRT/VMAT é encorajado. Com relação ao IGRT, podem ser usadas imagens 3D ou 2D *on-line* com marcadores fiduciais com frequência mínima de 3x por semana ou 1x por semana depois de 5 imagens consecutivas. Portais *on-line* com marcadores fiduciais foram considerados seguros pela maioria dos panelistas, mas não se atingiu o consenso em relação a esse ponto, que segue em debate.

Em relação ao uHipo, o painel concordou que é seguro e efetivo para pacientes de risco baixo a intermediário. A técnica pode ser aplicada independentemente da inclusão das vesículas seminais, mas foi julgada inadequada para o tratamento da drenagem pélvica. Os esquemas recomendados foram 42,7 Gy (7 x 6,1 Gy), 40 Gy (5 x 8 Gy) ou 36,25 Gy (5 x 7,25 Gy). O painel concordou que o uHipo deve ser aplicada com IMRT/VMAT e IGRT diária (imagens 3D ou 2D *on-line* com marcadores fiduciais).

Esta Diretriz não abordou recomendações acerca da definição do volume do alvo, margens do PTV ou restrições de dose. O ideal é que cada departamento considere suas próprias particularidades e os protocolos dos estudos publicados em sua tomada de decisão.

## Referências

1. INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 [Internet]. [cited 2019 Nov 30]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
3. Gay HA, Michalski JM. Radiation Therapy for Prostate Cancer. *Mo Med* 2018; 115: 146–150.
4. Burt LM, Shrieve DC, Tward JD. Factors influencing prostate cancer patterns of care: An analysis of treatment variation using the SEER database. *Adv Radiat Oncol* 2018; 3: 170–180.
5. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção Especializada em Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. CensoRadioterapia [Internet]. 2019. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/julho/26/paper-radioterapia-ALT3.pdf>.
6. Datta NR, Stutz E, Rogers S, et al. Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis along with Therapeutic Implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 99: 573–589.
7. Arcangeli S, Greco C. Hypofractionated radiotherapy for organ-confined prostate cancer: is less more? *Nat Rev Urol* 2016; 13: 400–408.
8. Arcangeli G, Arcangeli S, Pinzi V, et al. Optimal scheduling of hypofractionated radiotherapy for localized prostate cancer: A systematic review and metanalysis of randomized clinical trials. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 22–29.
9. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1047–1060.
10. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1605–1616.
11. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 274–283.

12. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 464–474.
13. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1061–1069.
14. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, et al. Randomized Trial of a Hypofractionated Radiation Regimen for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1884–1890.
15. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2325–2332.
16. Bruner DW, Pugh SL, Lee WR, et al. Quality of Life in Patients With Low-Risk Prostate Cancer Treated With Hypofractionated vs Conventional Radiotherapy: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019; 5: 664–670.
17. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, et al. Randomized Trial of Hypofractionated External-Beam Radiotherapy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3860–3868.
18. Shaikh T, Li T, Handorf EA, et al. Long-Term Patient-Reported Outcomes From a Phase 3 Randomized Prospective Trial of Conventional Versus Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 722–731.
19. Hoffman KE, Skinner H, Pugh TJ, et al. Patient-reported Urinary, Bowel, and Sexual Function After Hypofractionated Intensity-modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Results From a Randomized Trial. *Am J Clin Oncol* 2018; 41: 558–567.
20. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88: 1074–1084.
21. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized Trial of Hypofractionated, Dose-Escalated, Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) Versus Conventionally Fractionated IMRT for Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2018; 36: 2943–2949.
22. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, et al. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confined Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1891–1897.

23. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet* 2019; 394: 385–395.
24. Brand DH, Tree AC, Ostler P, et al. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1531–1543.
25. Mangoni M, Desideri I, Detti B, et al. Hypofractionation in prostate cancer: radiobiological basis and clinical appliance. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 781340.
26. Glazebrook GA. Radiation therapy: a long term cost benefit analysis in a North American region. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1992 Sep;4(5):302–5.
27. Moraes FY de, Marta GN, Hanna SA, et al. Brazil's Challenges and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 707–712.
28. Weltman E, Marta GN. Radiotherapy and the SUS: A collapse foretold. *RevAssocMedicaBras* 1992. 2017 Feb;63(2):93–4.
29. Moraes FY, Mendez LC, Rosa AA, et al. Expanding Access to Radiation Therapy: An Update on Brazil's Current Challenges and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 463–464.
30. Sinha IP, Smyth RL, Williamson PR. Using the Delphi Technique to Determine Which Outcomes to Measure in Clinical Trials: Recommendations for the Future Based on a Systematic Review of Existing Studies. *PLoS Med* 2011; 8: e1000393.
31. Devisetty K, Jani AB, Choe KS, et al. Should Prior TURP Influence the Decision to Treat Prostate Cancer With External Beam Radiation Therapy? *Int J Radiat Oncol* 2007; 69: S360–S361.
32. Devisetty K, Zorn KC, Katz MH, et al. External Beam Radiation Therapy After Transurethral Resection of the Prostate: A Report on Acute and Late Genitourinary Toxicity. *Int J Radiat Oncol* 2010; 77: 1060–1065.
33. Norkus D, Karklelyte A, Engels B, et al. A randomized hypofractionation dose escalation trial for high risk prostate cancer patients: interim analysis of acute toxicity and quality of life in 124 patients. *Radiat Oncol LondEngl* 2013; 8: 206.
34. Viani GA, Viana BS, Martin JEC, et al. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016; 122: 2004–2011.



35. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters STH, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 685–691.
36. 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 Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 932–938.
37. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 1124–1129.
38. de Crevoisier R, Bayar MA, Pommier P, et al. Daily Versus Weekly Prostate Cancer Image Guided Radiation Therapy: Phase 3 Multicenter Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018; 102: 1420–1429.
39. 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.
40. Valeriani M, Bracci S, Osti MF, et al. Intermediate-risk prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy and a hypofractionated radiation regimen with or without image guided radiotherapy. *Radiat Oncol LondEngl* 2013; 8: 137.
41. Chung HT, Xia P, Chan LW, et al. Does image-guided radiotherapy improve toxicity profile in whole pelvic-treated high-risk prostate cancer? Comparison between IG-IMRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 53–60.
42. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91: 737–744.
43. Sveistrup J, afRosenschöld PM, Deasy JO, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiat Oncol LondEngl* 2014; 9: 44.
44. Zapatero A, Roch M, Büchser D, et al. Reduced late urinary toxicity with high-dose intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for localized prostate cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex* 2017; 19: 1161–1167.
45. Becker-Schiebe M, Abaci A, Ahmad T, et al. Reducing radiation-associated toxicity using online image guidance (IGRT) in prostate cancer patients undergoing dose-escalated



radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother J Gt Cancer Cent Poznan Pol Soc Radiat Oncol* 2016; 21: 188–194.

46. Kok D, Gill S, Bressel M, et al. Late toxicity and biochemical control in 554 prostate cancer patients treated with and without dose escalated image guided radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc TherRadiol Oncol* 2013; 107: 140–146.

47. Mantz C. A Phase II Trial of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy for Low-Risk Prostate Cancer Using a Non-Robotic Linear Accelerator and Real-Time Target Tracking: Report of Toxicity, Quality of Life, and Disease Control Outcomes with 5-Year Minimum Follow-Up. *Front Oncol* 2014; 4: 279.

48. Hannan R, Tumati V, Xie X-J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer-Results from a multi-institutional clinical trial. *Eur J Cancer OxfEngl* 1990 2016; 59: 142–151.

49. Musunuru HB, Quon H, Davidson M, et al. Dose-escalation of five-fraction SABR in prostate cancer: Toxicity comparison of two prospective trials. *Radiother Oncol J Eur Soc TherRadiol Oncol* 2016; 118: 112–117.

50. Zimmermann M, Taussky D, Menkarios C, et al. Prospective Phase II Trial of Once-weekly Hypofractionated Radiation Therapy for Low-risk Adenocarcinoma of the Prostate: Late Toxicities and Outcomes. *Clin Oncol R Coll Radiol G B* 2016; 28: 386–392.

51. Jackson WC, Silva J, Hartman HE, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Over 6,000 Patients Treated On Prospective Studies. *Int J Radiat Oncol* 2019; 104: 778–789.

52. Moseley DJ, White EA, Wiltshire KL, et al. Comparison of localization performance with implanted fiducial markers and cone-beam computed tomography for on-line image-guided radiotherapy of the prostate. *Int J RadiatOncolBiolPhys* 2007; 67: 942–953.