



Radioterapia hipofraccionada para cáncer de próstata localizado: ¿Menos tiempo de tratamiento es mejor?

*Correspondencia:

andres.uce@gmail.com

Av. Eloy Alfaro 5394, Quito
170138-Telf: [593] (02) 241-9773.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 12 de Enero 2021

Aceptado: 22 de Febrero, 2021

Publicado: 30 de Abril, 2021

Editor: Dr. Felipe Campoverde

Membrete bibliográfico:

Imbaquingo-Cabrera A, León-Micheli B, Segovia N, Cevallos E, De los Reyes L. Radioterapia hipofraccionada para cáncer de próstata localizado: ¿Menos tiempo de tratamiento es mejor? Rev. Oncol. Ecu 2021;31(1):1-7.

ISSN:2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/539>

Copyright Imbaquingo-Cabrera A, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de Creative Commons Attribution License, el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Hypofractionated Radiotherapy for Localized Prostate Cancer: Is Less Treatment Time Better?

Andrés Imbaquingo-Cabrera¹, Bárbara León-Micheli², Nelson Segovia², Edwin Cevallos³, Luis de los Reyes¹

1. Servicio de Radioterapia, Hospital Oncológico SOLCA Núcleo de Quito, Quito, Ecuador.
2. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.
3. Servicio de Radioterapia del Hospital de Especialidades de las Fuerzas Amadas No1, Quito, Ecuador.

Resumen

Introducción: El hipofraccionamiento moderado (hRt) en cáncer de próstata, consisten en disminuir el tiempo total de tratamiento con radioterapia, lo que mejora la adherencia terapéutica y optimiza recursos tecnológicos. En cáncer de próstata, existe evidencia robusta con datos maduros a 5 años de seguimiento, donde se evidenció que hRtno es inferior al tratamiento con fraccionamiento estándar en control oncológico, con menor o igual toxicidad aguda y tardía. Se hace una revisión de la evidencia, dosis de tolerancia, contorno de volúmenes objetivo (GTV-CTV-PTV) / órganos de riesgo, planificación y reproducibilidad del hRt en cáncer de próstata localizado.

Palabras claves:

DeCS: Hipofraccionamiento de la dosis de radiación, /radioterapia, radiación, Neoplasias de la Próstata.

DOI: 10.33821/539

Abstract

Introduction: Moderate hypofractionation (hRt) in prostate cancer consists of reducing the total time of treatment with radiotherapy, which improves therapeutic adherence and optimizes technological resources. In prostate cancer, there is robust evidence with mature data at 5 years of follow-up, where it was evidenced that hRt is not inferior to treatment with standard fractionation in oncological control, with less or equal acute and late toxicity. A review of the evidence, tolerance dose, contouring of target volumes (GTV-CTV-PTV) / organs at risk, planning and reproducibility of hRt in localized prostate cancer is made.

Keywords:

MESH: Radiation dose hypofractionation, /radiotherapy; radiation; prostatic neoplasms

DOI: 10.33821/539

Introducción

El cáncer de próstata es el segundo tumor más frecuente en hombres (después del cáncer de pulmón), datos del GLOBOCAN 2018 indican 1.276.106 casos nuevos de cáncer de próstata en todo el mundo (7.1% de todos los cánceres en hombres) con una tasa de mortalidad del 3.8 % [1]. En Ecuador ocupa el primer lugar en incidencia en hombres residentes en Quito y constituye el segundo cáncer más frecuente como causa de muerte en el país [2].

El efecto biológico de muerte celular ocasionado por la radioterapia depende del daño al ADN, que puede ser sobre sus dos cadenas (efecto directo) o una sola (efecto indirecto). Estos dos componentes están caracterizados por el índice alfa/beta (α/β). En función del índice alfa/beta de los tumores, se han planteado distintos fraccionamientos de dosis para el tratamiento de radioterapia. Para el cáncer de próstata, desde 1990 se han publicado estudios que indican un alfa/beta bajo con un valor de 1.5 (con intervalos de 0.8 - 2.2) [3, 4]. Además, un meta-análisis publicado en 2013 por Vogeliusl y colaboradores, respalda una baja relación α/β [5]. En ese contexto, se ha planteado que estos tumores con alfa/beta bajos responden mejor al aumento de dosis por fracción y la disminución del número total de fracciones de radioterapia.

Discusión

Las recomendaciones del uso de hipofraccionamiento moderado (2.4 Gy/día -3.4 Gy/día) como nuevo estándar de tratamiento en cáncer de próstata localizado, se basan principalmente en 3 estudios aleatorizados de no inferioridad que compararon el hipofraccionamiento moderado con el fraccionamiento convencional (1.8 Gy/día - 2 Gy/día) [6-8]. Estos ensayos reportaron resultados a 5 años de seguimiento en términos de: período libre de recaída bio-

química, período libre de recaída clínica, toxicidad aguda y tardía. Dearnaley et al., 2016 evaluaron toxicidad reportada por médicos y pacientes sin encontrar diferencia. Ninguno de estos estudios contempló la irradiación electiva a ganglios pélvicos.

Los grupos de riesgo para cáncer de próstata en estos tres grandes estudios prospectivos (Tabla 1) fueron RTOG 0415 (100% bajo riesgo) CHHiP (73% riesgo intermedio, 13% bajo riesgo y 12% alto riesgo) y PROFIT (100% riesgo intermedio). En relación a la terapia hormonal (TH), solamente el estudio CHHiP contempló TH en el 96% de pacientes. Los autores concluyeron que el hipofraccionamiento moderado no es inferior al tratamiento convencional [6-8]. Las técnicas de radioterapia fueron principalmente radioterapia de intensidad modulada (IMRT), mientras que la radioterapia guiada por imágenes era obligatoria solo en los ensayos PROFIT y RTOG 04.

Inicialmente se publicaron estudios que tenían como objetivo demostrar la superioridad del hipofraccionamiento sobre fraccionamiento estándar; sin embargo, al no encontrar diferencias en los reportes, fueron mal interpretados como “iguales”, posterior a esto se especificaron los hallazgos con estudios de no inferioridad [9-12].

Tabla 1 Eficacia y toxicidad reportada en estudios de no inferioridad

Estudio	n	Grupo de riesgo	HT	RT	EQD2 1.5/EQD2 3	SLRB a 5 años	HR 90%	IC	Tardía	GU	GI	PROS
CHHiP	3216	Bajo (15%)						0.99				
				57/19	73/68	85.9 %	1.2*	-	1.46	<1%	6.6%	11.3 %
		Medio (73%)	3-6 meses	60/20	77/72	90.6 %	0.84 **	0.68	-	<1%	11.7%	11.9 %
PROFIT	1206	Alto (12%)		74/37	74/74	88.3 %	Control			<1%	9.1%	13.7 %
		Medio	No	60/20	77/72	85%	0.96	0.77	-1.2	2%	22%	8.9% ¥ n/a
NROG 041	1092	Bajo						0.64				
						86.3 %		-	4.1			
		No	70/28	80/77		0.85	1.14	%	29.7%	22%	n/a	
			73.8/41	70/71	85.3 %	Control		2.4 %	22.8% ¥			14%¥

n, número; HT, hormonoterapia; RT, régimen de radioterapia; #,fracciones; EQD2 1.5/3 dosis equivalente usando un α/β de 1.5 para cáncer de próstata y 3 para órganos de riesgo; SLRB, supervivencia libre de recidiva bioquímica; HR, Hazard Ratio; IC, intervalo de confianza; GU, genitourinaria; GI, gastrointestinal; PROS, resultados reportado por pacientes; NS, no significante; n/a, no reportados. * Incidencia acumulada;** Comparado con 74Gy; ¥ Estadísticamente significativo [13]

Estos resultados fueron confirmados en un metanálisis publicado por Hickey et al., 2019 que incluyeron 10 estudios, para un total de 8278 hombres con cáncer de próstata localizado, los datos de este análisis sugieren que el hipofraccionamiento moderado (hasta una fracción de 3.4 Gy) produce resultados oncológicos similares en términos de supervivencia específica de enfermedad, supervivencia libre de metástasis y sobrevida global. También indican que existe poco o ningún aumento en la toxicidad aguda y tardía [13].

Todo este marco amplio y robusto de evidencia, hizo que en el 2018 las principales sociedades oncológicas: Sociedad Americana de Radio-oncología, Sociedad Americana de Oncología Clínica y La Asociación Urológica Americana (con sus silgas en inglés ASTRO, ASCO y AUA respectivamente), publiquen una Guía Basada en Evidencia sobre hipofraccionamiento moderado y radiocirugía para hombres con cáncer de próstata localizado [14]. La presente revisión de tema se centrará en las indicaciones para hipofraccionamiento moderado.

Aunque hay un seguimiento limitado más allá de 5 años en los estudios, la guía recomienda que la literatura existente es suficientemente para justificar el uso rutinario de hipofraccionamiento en cáncer de próstata localizado de bajo, intermedio y alto riesgo, con o sin vesículas seminales, sin irradiación a ganglios pélvicos. Además, indican que la edad, anatomía (tamaño prostático), funcionalidad urinaria o comorbilidades no son contraindicaciones para el uso de hipofraccionamiento moderado [14].

Sin embargo, el Grupo Francés de Tumores Urogenitales (GETUC) recomienda que, en los centros que van iniciar hRt moderado; seleccionen inicialmente, pacientes "ideales" con características anatómicas favorables (pared rectal anterior distante del volumen objetivo, volumen prostático inferior a 100 ml), sin contemplar irradiación a vesículas seminales y ausencia de prótesis de cadera; además consideran que, si el volumen objetivo de planificación se superpone con el volumen del intestino delgado, hRt moderado debería considerarse con precaución [15-18].

En ese sentido, aunque no existe ninguna contraindicación formal para hRt moderado, Pryor DL et al., 2018 sugieren tener cautela en pacientes con síntomas urinarios pre-existentes, índice internacional de síntomas prostáticos (IPSS) >12; en los que, la optimización de la técnica de tratamiento y la limitación de las dosis de vejiga, uretra y pared rectal desempeñarán un papel fundamental [19].

Al momento no se dispone de ensayos que comparan cabeza a cabeza esquemas de hipofraccionamiento, por lo que se recomienda el uso de los esquemas que más se han estudiado en ensayos clínicos, estos deberían ser entregados mediante haz de radiación de intensidad modulada y cualquier modalidad de IGRT [14-16].

1. 60 Gy en 20 fracciones a 3 Gy/día (CHHiP, PROFIT)
2. 70 Gy en 28 fracciones a 2.5 Gy/día (RTG 0415)

De los dos esquemas sugeridos por la guía [15]. El descrito por los estudios CHHiP y PROFIT que acumulan más de 5000 pacientes parecería el más conveniente ya que ofrece iguales condiciones terapéuticas y ventajas en la optimización de recursos con el acortamiento del tiempo total de tratamiento. Se ha descrito el impacto financiero sobre el uso de hRt moderado en Estados Unidos y se demostró una disminución en los costos del tratamiento [17].

Es relevante discutir cómo implementar este enfoque novedoso (hRt) de manera segura y efectiva [18]. La reproducibilidad de la anatomía en vejiga y recto son algunos de los temas a tomar en cuenta. El apego a los protocolos debe ser riguroso, las recomendaciones para la

realización de la TAC de simulación, definición de volúmenes, dosis limitantes en tejidos sanos, cobertura de dosis (Figura 1) y planificación del tratamiento, se encuentran disponible en el Apéndice N.1en concordancia con el protocolo del estudio CHHiP y/o recomendaciones en guías internacionales para el uso de hRT en cáncer de próstata localizado [19-26].

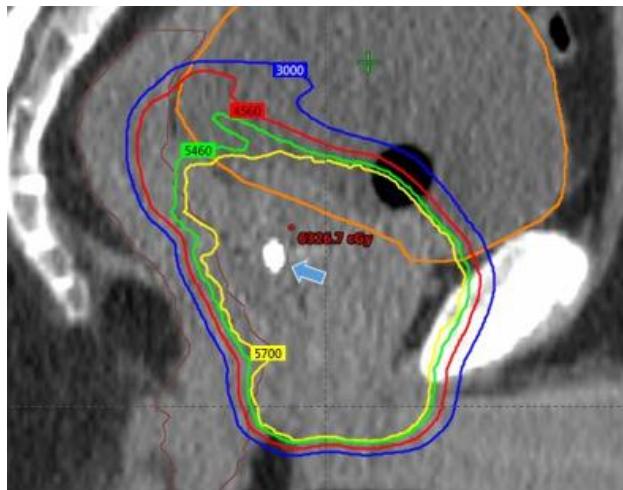


Figura 1 Vista sagital distribución líneas de isodosis. Dosis prescrita: 60 Gy en 20 fracciones.

Conclusiones

En la actualidad existe evidencia convincente que permite disminuir el número de fracciones de radioterapia para cáncer de próstata localizado. La radioterapia de intensidad modulada guiada por imagen (marcadores fiduciales intraprostáticos, TAC de haz cónico) permite entregar un tratamiento más preciso y posiciona al hipofraccionamiento como un nuevo estándar de tratamiento con radioterapia para el cáncer de próstata localizado. Además, reducir el tiempo de radioterapia a 4 semanas disminuirá el costo de tratamiento y acortará las listas de espera en los departamentos de radioterapia.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los Doctores Marcelo Soto y David Granda, médicos tratantes del Servicio de Urología SOLCA-Quito, por sus comentarios en el manuscrito. Al personal de Física Médica SOLCA-Quito: Carlos Molineros, Jorge García y Yolanda Defaz por sus sugerencias en el presente trabajo.

Información administrativa

Abreviaturas

EVN: Esperanza de vida al nacer

INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Nota del Editor

La Revista Oncología Ecu permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Fondos

Los fondos de la investigación fueron propios del autor del presente artículo.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Contribuciones de los autores

AIC, BLM, NS, EC, LdLR realizaron por igual la idea de investigación, revisión bibliográfica, escritura del artículo, análisis crítico del artículo, correcciones editoriales. Los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

Consentimiento para publicación

No aplica para una revisión narrativa.

Referencias

1. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. World J Oncol. 2019;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191. Epub 2019 Apr 20. PMID: 31068988; PMCID: PMC6497009.
2. Cueva P.; Yépez J. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer / Registro Nacional de Tumores. editores. 2014. Epidemiología del Cáncer en Quito 2006-2010. Quito. 15 ed. SU: SOLCA-Quito/2006-2010
3. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Mar 15;43(5):1095-101. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00438-6. PMID: 10192361.

4. Duchesne GM, Peters LJ. What is the alpha/beta ratio for prostate cancer? Rationale for hypofractionated high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jul 1;44(4):747-8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00024-3. PMID: [10386630](#).
5. Vogelius IR, Bentzen SM. Meta-analysis of the alpha/beta ratio for prostate cancer in the presence of an overall time factor: bad news, good news, or no news? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Jan 1;85(1):89-94. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.03.004. Epub 2012 May 30. PMID: [22652106](#); PMCID: [PMC3556929](#).
6. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 10;34(20):2325-32. doi: 10.1200/JCO.2016.67.0448. Epub 2016 Apr 4. PMID: [27044935](#); PMCID: [PMC4981980](#).
7. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al.; CHHiP Investigators. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17(8):1047-1060. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4. Epub 2016 Jun 20. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016 Aug;17 (8):e321. PMID: [27339115](#); PMCID: [PMC4961874](#).
8. Catton CN, Lukka H, Julian JA, Gu CS, Martin J, Supiot S, et al. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15_suppl, 5003-5003. doi: [10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5003](#)
9. Arcangeli G, Saracino B, Arcangeli S, Gomellini S, Petrongari MG, Sanguineti G, Strigari L. Moderate Hypofractionation in High-Risk, Organ-Confining Prostate Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Trial *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10; 35(17):1891-1897. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2016.70.4189?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
10. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK *J Clin Oncol.* 2013 Nov 1; 31(31):3860-8 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805927/>
11. Hoffman KE, Voong KR, Levy LB, et al. Randomized trial of hypofractionated dose-escalated intensity modulated radiation therapy versus conventionally fractionated intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:S32 10.1016/j.ijrobp.2016.06.091. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(16\)30417-5/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(16)30417-5/fulltext)
12. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, Jager H, Heemsbergen W, Heijmen B, Pos F *Lancet Oncol.* 2016 Aug; 17(8):1061-1069. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/P1IIS1470-2045\(16\)30070-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/P1IIS1470-2045(16)30070-5/fulltext)
13. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD011462. DOI: 10.1002/14651858.CD011462.pub2. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, Bentzen S, Chang M, Efstatthiou J,
14. Greany P, Halvorsen P, Koontz BF, Lawton C, Leyrer CM, Lin D, Ray M, Sandler H. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 11;JCO1801097
15. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, Bentzen S, Chang M, Efstatthiou J, Greany P, Halvorsen P, Koontz BF, Lawton C, Leyrer CM, Lin D, Ray M, Sandler H. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *PractRadiatOncol.* 2018 Oct 11. pii: S1879-8500 (18) 30247-9 [in press].
16. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, Bentzen S, Chang M, Efstatthiou J, Greany P, Halvorsen P, Koontz BF, Lawton C, Leyrer CM, Lin D, Ray M, Sandler H. Hypofractionated

- Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. Full text J Urol. 2018 Oct 9. pii: S0022- 5347(18)43963-8. Disponible en:
<https://www.practicalradonc.org/cms/10.1016/j.prro.2018.08.002/attachment/747056a7-a52f-4825-ba9a-5a13a0399ba4/mmc1.pdf>
17. Moore, A., Stav, I., Den, R.B. et al. The financial impact of hypofractionated radiation for localized prostate cancer in the United States. J Oncol. 2019; 2019: 8170428. Disponible en:
<http://downloads.hindawi.com/journals/jo/2019/8170428.pdf>
18. Sabin B Motwani, Rahul D Tendulkar. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. www.thelancet.com/oncology Vol 17 December 2016 e517DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30588-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30588-5). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIIS1470-2045\(16\)30588-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIIS1470-2045(16)30588-5/fulltext)
19. Pryor DI, Turner SL, Tai KH, Tang C, Sasso G, Dreosti M, et al. Moderate hypofractionation for prostate cancer: a user's guide. J Med Imaging RadiatOncol. (2018) 62:232–9. doi: 10.1111/1754-9485.12703. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1754-9485.12703>
20. Supplement to: Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al, on behalf of the CHHiP Investigators. 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; published online June 20.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30102-4. Disponible en:[https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045\(16\)30102-4/attachment/a874d557-6cc5-4170-a0f0-e5c7b74d427a/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S1470-2045(16)30102-4/attachment/a874d557-6cc5-4170-a0f0-e5c7b74d427a/mmc1.pdf)
21. <https://www.eviq.org.au/radiation-oncology/urogenital/prostate/203-prostate-adenocarcinoma-definitive-ebrt-conven#>
22. ProkarDasgupta, John Davis, Simon Hughes. NICE guidelines on prostate cancer 2019. British Journal of Urology, June 2019. doi:10.1111/bju.14815. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.14815>.
23. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. Disponible en: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf>
24. O.F. Naismith, C. Griffin, I. Syndikus, C. South, H. Mayles, P. Mayles, V. Khoo, C. Scrase, J. Graham, S. Hassan, E. Hall, D.P. Dearnaley, Forward- and Inverse-Planned Intensity-Modulated Radiotherapy in the CHHiP Trial: A Comparison of Dosimetry and Normal Tissue Toxicity, Clinical Oncology, Volume 31, Issue 9, 2019, Pages 600-610, ISSN 0936-6555. doi.org/10.1016/j.clon.2019.05.002. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688097/pdf/main.pdf>
25. Diaz A, Roach M 3rd, Marquez C, et al. Indications for and the significance of seminal vesicle irradiation during 3D conformal radiotherapy for localized prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 1994; 30(1): 323–329. Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/0360-3016\(94\)90011-6/pdf](https://www.redjournal.org/article/0360-3016(94)90011-6/pdf).
26. J. Langrand-Escure, R. de Crevoisier, C. Llagostera, G. Créhange, G. Delarache, C. Lafond, C. Bonin, F. Bideault, P. Sargos, S. Belhomme, D. Pasquier, I. Latorzeff, S. Supiot, C. Hennequin, Dose constraints for moderate hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: The French genito-urinary group (GETUG) recommendations, Cancer/Radiothérapie, Volume 22, Issue 2, 2018, Pages 193-198, ISSN 1278-3218, doi: [10.1016/j.canrad.2017.11.004](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2017.11.004).
27. Derivation of Dose/Volume Constraints for the Anorectum from Clinician- and Patient-Reported Outcomes in the CHHiP Trial of Radiation Therapy Fractionation Wilkins, Anna et al. International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics, Volume 106, Issue 5, 928 – 938. doi: [10.1016/j.ijrobp.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.01.003).