

Androgény deprivujúca liečba a rádioterapia karcinómu prostaty

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.

Oddelenie radiačnej onkológie VOÚ, a. s., Košice

Rádioterapia predstavuje jednu zo štandardných možností lokálnej liečby karcinómu prostaty. Okrem technologického zlepšovania kvality rádioterapie môžeme jej efektívnosť zvýšiť depriváciou androgénov. V literatúre nájdeme rozsiahly objem dôkazov poukazujúcich na zlepšenie výsledkov rádioterapie jej kombináciou s krátkodobou alebo dlhodobou androgény deprivujúcou liečbou (ADT) u vybraných pacientov. V klinickej praxi sa postupne ustálila prax, kedy skupina karcinómov s nízkym rizikom progresie po lokálnej liečbe je liečená samostatnou rádioterapiou, skupina so stredným rizikom kombináciou rádioterapie s krátkodobou a s vysokým rizikom s dlhodobou ADT. Zdá sa, že nie vo všetkých situáciách so stredným rizikom predstavuje pridanie ADT prínos a nie všetci pacienti s vysokým rizikom potrebujú dlhodobú ADT v trvaní dva až tri roky. Vhodným výberom tak môžeme znížiť riziko nežiaducich účinkov ADT pridanej k rádioterapii. Na druhej strane viaceré látky, ktoré prejavili svoju účinnosť v liečbe metastatického karcinómu prostaty, sú predmetom skúmania s cieľom zlepšiť výsledky kombinácie rádioterapie s ADT, zatiaľ však neboli začlenené do odporúčanej klinickej praxe.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, androgény deprivujúca liečba, docetaxel

Androgen deprivation therapy and radiotherapy of prostate cancer

Radiotherapy remains one of standard options of local therapy of prostate cancer. Besides technology advances resulting in better quality of prostate irradiation, effectiveness of radiotherapy can be improved by androgen deprivation. Large volume of published evidence points to better results of radiotherapy when combined with short term or long term androgen deprivation therapy (ADT) in selected patients. Radiotherapy alone in low risk of treatment failure after local treatment group, combination with short term in intermediate risk and long term in high risk has been instablished in clinical practice. It appears that combination with ADT is not beneficial in all cases with intermediate risk disease and not for all patients in high risk group 2 - 3-year long term ADT is necessary. Thus, the risk of side effects of ADT can be reduced mainly by proper patient selection. After showing activity in metastatic setting, multiple therapies have been experimentally combined with radiotherapy and ADT in recent years but they have yet to change the standard of care.

Key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, docetaxel

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(5):347-354

Definícia androgény deprivujúcej liečby

Pod androgény deprivujúcou liečbou (ADT), niekedy označovanou aj ako „hormonálna liečba“, rozumieme farmakologickú alebo chirurgickú intervenciu, ktorá vedie k poklesu hladiny androgénov u pacienta. Efektívnosť deprivácie androgénov v liečbe karcinómu prostaty poznáme už od prvotných štúdií Dr. Charlesa Hugginsa (1941) (1). Počas desaťročí bola orchiektómia primárnou možnosťou ADT, a to až po objavenie dlhodobou účinkujúcich agonistov hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) v 80. rokoch a neskôr aj LHRH antagonistov. Práve možnosť časového obmedzenia deprivácie androgénov pomocou farmakologickej ADT podnietila klinický záujem o jej využitie v kombinácii s rádioterapiou (RT), ktorá bola v 60. rokoch akceptovaná ako dôležitá súčasť lokálnej liečby kar-

cinómu prostaty. Ďalšiu skupinu liekov známych od 70. rokov predstavujú antiandrogény, ktoré blokujú androgénový receptor. Z nich flutamid, bicalutamid a cyproteron acetát sa kombinujú s LHRH agonistami, zvyčajne leuprolidom alebo goserelinom pre potlačenie iniciálneho vzostupu testosterónu a zníženie rizika zhoršenia retenčných ťažkostí najmä pri lokálne pokročilých nádoroch a takisto pre potenciálne lepší účinok kombinovanej alebo maximálnej blokády androgénov (MAB).

Predpokladané mechanizmy jej účinku s rádioterapiou

Dôležitejšie ako špecifické látky sú jednotlivé stratégie v zmysle ich časovania a trvania podávania. Vzhľadom na priebeh ožarovania prostaty môže byť ADT podávaná po jej ukončení (adjuvantne), počas (konkomitantne) alebo jeden až tri mesiace pred (neoadjuvantne).

Krátkodobé podávanie ADT predstavuje čas 6 mesiacov a menej a dlhodobé zas obdobia dva roky a viac.

Nevieme presne, ako hormonálna liečba pôsobí na karcinóm prostaty v kontexte ožarovania nádoru. Prirodzená snaha kombinovať obe modalities liečby vyplýva z niekoľkých poznatkov a pozorovaní. Samotná ADT je takmer vždy iniciálne efektívna pre zastavenie progresie lokalizovaného a aj metastatického ochorenia, hoci po dostatočne dlhom čase (zvyčajne niekoľko rokov) sa pri každom nádore objaví schopnosť progresie napriek deprivácii androgénov. Na molekulovej úrovni bola preukázaná indukcia apoptózy a synergický účinok na žiarením podmienené usmrcovanie buniek karcinómu prostaty (2, 3). Navyše, ADT môže znižovať hypoxiu v nádore, a tak zvyšovať účinnosť súčasného ožarovania. Z klinického pohľadu krátkodobá ADT podávaná

neoadjuvantne a konkomitantne zvyšuje účinnosť žiarenia predovšetkým zlepšením lokálnej kontroly a dlhodobá navyše aj ďalším ovplyvnením progresie mikrometastatického postihnutia.

Klinické štúdie zamerané na hodnotenie kombinácie ADT s RT

Objem klinických štúdií zameraných na optimálne načasovanie a trvanie ADT pri rádioterapii karcinómu prostaty je možno najväčší zo všetkých oblastí týkajúcich sa liečby karcinómu prostaty. Interpretácia medicínskych dôkazov je aj napriek tomu zložitá a nejednoznačná. K neurčitostiam prispieva predovšetkým heterogenita zaradených pacientov, rôznorodá definícia skupiny pacientov s vysokým rizikom, chýbanie štúdie špecificky navrhnutej pre pacientov so stredným rizikom a nedostatok informácií umožňujúcich súčasné hodnotenie efektivity a toxicity. V ďalšom texte sú uvedené najčastejšie citované štúdie zoradené do tabuliek podľa dĺžky podávania ADT.

Kombinácia RT a krátkodobej ADT

V najväčšej štúdii RTOG 94-08 boli pacienti v nádormi T1b – T2b a PSA < 20 ng/ml liečení ožarovaním prostaty v dávke 66 Gy s alebo bez 4-mesačnej MAB. Zaradených bolo 35 % pacientov s nízkym, 54 % so stredným a 11 % s vysokým rizikom. Zistené bolo nielen zníženie špecifickej mortality, ale aj zlepšenie 10-ročného celkového prežívania 62 % oproti 57 % ($p = 0,03$) pri pridaní krátkodobej ADT k lokálnej rádioterapii. Nebol zistený žiadny benefit pridanej ADT k rádioterapii v skupine s nízkym rizikom (4). Indikácia ADT u pacientov s karcinómom prostaty s nízkym rizikom (cT1 –T2a a GS 3 + 3 = 6 a PSA < 10 ng/ml) nemá žiadne opodstatnenie v kombinácii s RT aj vzhľadom na excelentnú prognózu tohto nálezu, pričom ako primárna intervencia často nie je potrebná ani samotná lokálna liečba.

V menšej štúdii publikovanej D'Amicom (5) boli zaradení pacienti s nádormi T1b – T2b, PSA > 10 ng/ml, GS \geq 7 alebo známami extrakapsulárneho šírenia na endorektálnom MR vyšetrení. Pridanie 6-mesačnej MAB k RT prostaty

Tabuľka 1. Štúdie hodnotiace pridanie krátkodobej ADT k RT

Štúdia	n	Trvanie skúšanej ADT (mes.)	Follow up (roky)	Špecifická mortalita % (Absolútny rozdiel %)	HR < 1 ŠM	HR > 1 CP
Prevažne nádory so stredným rizikom						
RTOG 94-08 ⁴	1979	0 vs. 4	10	8 vs. 4 (4)	0,53*	1,17*
D'Amico ⁵	206	0 vs. 6	8	11,6 vs. 2,4 (9,2)	0,24*	1,79*
Prevažne nádory s vysokým rizikom						
RTOG 86-10 ⁶	456	0 vs. 4	10	36 vs. 23 (13)	0,74*	NS
TROG 96-01 ⁷	802	0 vs. 3 vs. 6	10	22 vs. 18,9 vs. 11,4 (10,6)	0,49*	1,59*

Tabuľka 2. Štúdie hodnotiace pridanie ADT k RT s eskaláciou dávky

Štúdia	n	Trvanie skúšanej ADT (mes.)	Follow up (roky)	PSA kontrola % (Absolútny rozdiel %)	HR < 1 PSA kontr.	HR > 1 CP
Prevažne nádory so stredným rizikom						
EORTC 22991 ¹⁰	819	0 vs. 6	5	82,6 vs. 69,8 (12,8)*	0,53*	NA
GETUG 14 ¹¹	370	0 vs. 4	5	84 vs. 70 (14)*	0,64*	NS

v dávke 70 Gy znížilo 8-ročnú špecifickú mortalitu zo 14 % na 4 % a zlepšilo celkové prežívanie zo 61 % na 74 %.

Zlepšenie špecifickeho prežívania bolo pozorované aj v štúdii RTOG 86-10 (6) a celkového prežívania v štúdii TROG 96-01 (7).

Z dostupných údajov vyplýva, že krátkodobá ADT môže významne zlepšiť výsledky liečby karcinómu prostaty so stredným, ale aj s vysokým rizikom (tabuľka 1).

Eskalácia dávky žiarenia v prostate umožnená technologickým pokrokom v rádioterapii predstavuje ďalšiu možnosť zlepšenia výsledkov liečby (8, 9). Prirodzene sa objavila otázka, či bude prínosné pridanie ADT k RT s eskalovanou dávkou nad 70 Gy, a to predovšetkým v liečbe karcinómov so stredným rizikom, pri ktorých krátkodobá ADT pôsobí predovšetkým prostredníctvom zlepšenia lokálnej kontroly (tabuľka 2).

V štúdii EORTC 22991 pacientov stratifikovala podľa dávky RT 70 Gy, 74 Gy a 78 Gy (10), zatiaľ čo štúdia GETUG 14 sledovala dávku 80 Gy (11). V oboch bolo zistené významné zlepšenie 5-ročnej biochemickej kontroly pri pridaní ADT k RT s eskalovanou dávkou.

Napriek tomu, že nemáme špecifickú štúdiu pre karcinóm prostaty so stredným rizikom, krátkodobú ADT považujeme za všeobecne akceptovaný štandard v spojení s rádioterapiou tejto skupiny pacientov (12). Viac informácií, najmä o výbere pacientov, nám prinesie prebiehajúca štúdia RTOG 0815, ktorá zaraďuje len pacientov so stredným rizikom so stratifikáciou podľa komorbidity a typu stredného rizika (13).

Kombinácia RT a dlhodobej ADT

Dôležitosť kombinácie RT a ADT u pacientov s vysokým rizikom bola jednoznačne stanovená dvoma štúdiami s dlhodobou ADT (14, 15) (tabuľka 3), v oboch bolo zistené významné zníženie špecifickej mortality a zlepšenie celkového prežívania. V štúdii RTOG 85-31 mala významná časť pacientov ADT vo forme chirurgickej kastrácie. Desaťročnú špecifickú mortalitu 10 % v štúdii EORTC 22863 môžeme považovať za veľmi dobrý výsledok vzhľadom na to, že tu boli zaradení aj pacienti s metastázami v regionálnych uzlinách a podiel klinicky lokálne pokročilých karcinómov predstavoval 70 %. V našej klinickej praxi v posledných rokoch je podiel lokálne pokročilých nálezov pri kli-

Tabuľka 3. Štúdie hodnotiace pridanie dlhodobej ADT k RT

Štúdia	n	Trvanie skúšanej ADT (mes.)	Follow up (roky)	Špecifická mortalita % (Absolútny rozdiel %)	HR < 1 ŠM	HR > 1 CP
Prevažne nádory s veľmi vysokým rizikom						
RTOG 85-31 ¹⁴	945	0 vs. neobmedzene	10	22 vs. 16 (6)	0,59*	1,30*
EORTC 22863 ¹⁵	401	0 vs. 36	10	30,4 vs. 10,3 (20,1)	0,29*	1,96*

Tabuľka 4. Štúdie porovnávajúce RT s kratším a RT s dlhším trvaním ADT

Štúdia	n	Trvanie skúšanej ADT (mes.)	FU (r.)	Špecifická mortalita % (Absolútny rozdiel %)	HR <1 ŠM	HR >1 CP
Prevažne nádory so stredným rizikom						
RTOG 99-10 ¹⁶	1579	2 + 2 vs. 6 + 2	10	5 vs. 4	NS	NS
Prevažne nádory s vysokým rizikom						
TROG 03.04 RADAR ¹⁷	1071	6 vs 18	5	PSA progresia NS	NA	NA
DART 01/05 CIGOR ¹⁸	355	4 vs. 4 + 20 78 Gy	5	NA	NA	2,48*
Prevažne nádory s veľmi vysokým rizikom						
RTOG 92-02 ¹⁹	1514	4 vs. 4 + 24	10	16,1 vs. 11,3 (4,8)	0,70*	NS
EORTC 22961 ²⁰	940	6 vs. 36	5	4,7 vs. 3,2 (1,5)	0,58*	1,41*

nickom vyšetrení per rectum u pacientov s vysokým rizikom referovaných na rádioterapiu výrazne nižší a môžeme ho odhadnúť približne na 15 %.

Vzhľadom na skutočnosť, že aj krátkodobá ADT môže významne zlepšiť výsledky rádioterapie karcinómu s vysokým rizikom, jej optimálne trvanie bolo skúmané vo viacerých štúdiách (tabuľka 4).

Predĺženie trvania ADT pri nádoroch prevažne so stredným rizikom zo 4 na 8 mesiacov neprineslo zlepšenie výsledkov liečby. Z výsledkov vyplýva, že odklad rádioterapie z 2 na 6 mesiacov po začatí neoadjuvantnej ADT neohrozi výsledky liečby (16).

EORTC skupina publikovala v roku 2009 klinickú štúdiu, ktorá bola navrhnutá na preukázanie noninferiority 6 mesiacov oproti 36 mesiacom. Noninferiorita krátkodobého trvania ADT nebola preukázaná a, naopak, výsledky svedčili pre zvýšenie celkovej mortality po 5 rokoch, a to 19,0 % oproti 15,2 % (HR = 1,42, 95 % CI: 10,9 – 1,85). Absolútny rozdiel v špecifickej mortalite bol však prekvapujúco malý, a to 1,5 % (4,7 % vs. 3,2 %) (20).

Podobne, štúdia RTOG 92-12 porovnala 4-mesačnú oproti 4 + 24-mesačnej ADT u pacientov prevažne s T3-T4 tumormi a PSA < 150 ng/ml. Trvanie ADT počas 28 mesiacov zlepšilo 10-ročné špecifické prežívanie o 4,8 % (p = 0,0048) pričom celkové prežívanie nebolo v celej skupine pacientov významne zlepšené. Zlepšenie celkového prežívania bolo zistené v post-hoc analýze pre skupinu pacientov s GS 8-10, a to 45,1 % oproti 31,9 % (p = 0,0061) (19), podobne ako v štúdiu TROG 03.04 RADAR porovnávajúcej trvanie 4 mesiace oproti 18 mesiacom (17).

Španielska štúdia DART 01/05 CIGOR porovnala podávanie ADT v trvaní 4 oproti 24 mesiacom pri eskalácii dávky RT na 78 Gy. Výsledky 5-ročného sledovania poukazujú na významne lepšie prežívanie bez vzdialených metastáz pri dlhodobej ADT, a to 94 % oproti 83 % (p = 0,01), pričom bolo zaznamenané aj zlepšenie celkového prežívania v podobnom rozsahu 95 % oproti 86 % (p = 0,009) (18). Uvedené výsledky je potrebné interpretovať opatrne, pretože nenádorová mortalita v ramene s krátkodobou ADT bola vysoká z neznámych príčin.

Pridanie RT k dlhodobej ADT

Škandinávská štúdia publikovaná v roku 2005 preukázala zlepšenie prežívania po radikálnej prostatektómii oproti watchful waiting. Boli v nej hodnotení pacienti, ktorých by sme mohli zaradiť prevažne do dnešnej skupiny so stredným rizikom, pričom chirurgická lokálna liečba znížila riziko špecifickej mortality na karcinóm prostaty na polovicu (HR = 0,56; 95 % CI: 0,36 – 0,88) (21).

Následne, v roku 2009 bola publikovaná ďalšia škandinávská štúdia porovnávajúca samostatnú dlhodobú ADT, ktorá predstavovala pri klinicky lokálne pokročilých nádoroch v tom čase akceptovanú možnosť, s kombináciou s RT v dávke 70 Gy. Do štúdie SPCGF-7/SFUO-3 boli zaradení prevažne pacienti s lokálne pokročilými nádormi (T3 u 78 %), pričom ožiarením prostaty bolo dosiahnuté zlepšenie celkového prežívania o 10 % (39,4 % vs. 29,6 %, p = 0,004). Vďaka tomuto výsledku bol počet pacientov, ktorých bolo potrebné liečiť ožarovaním na záchranu jedného života, veľmi nízky. Podobne ako pri operácii porovnávanej s watchful waiting, ožarovanie znížilo špecifickú mortalitu približne o polovicu (HR = 0,44; 95 % CI: 0,30 – 0,66) (22).

Ďalšie štúdie preukázali podobné zlepšenie celkového prežívania (23) a špecifického prežívania (24) a potvrdili tak dôležitosť lokálnej rádioterapie v liečbe vysokorizikového alebo lokálne pokročilého karcinómu prostaty (tabuľka 5).

Toxicita ADT

Poznáme viacero neprijemných vedľajších účinkov ADT vrátane návalov tepla, priberania, straty libida, erektilnej dysfunkcie, gynekomastie, sarkopénie, anémie a únavy (25). Každý z nich môže významne ovplyvniť kvalitu života pacientov, a preto je potrebné skrátiť trvanie ADT na nevyhnutný čas, ale bez ohrozenia prežívania. Pre niektorých pacientov sa môže zdať rozumné obetovať malý prínos pre prežívanie spojený s dlhším trvaním ADT, ak majú pocit, že ich fungovanie a kvalita života sa v dôsledku ADT príliš zhoršili.

Okrem spomenutých, skôr obťažujúcich nežiaducich účinkov ADT, sa môžu objaviť závažné nežiaduce ná-

sledky a udalosti, ktorých riziko narastá s dĺžkou podávania ADT, napríklad strata kostnej denzity, ktorá môže zvýšiť riziko zlomeniny, metabolické zmeny, ktoré môžu zvyšovať riziko diabetu a zvýšená pravdepodobnosť kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych udalostí. Zvýšenie vaskulárneho rizika bolo zistené v metaanalýze observačných štúdií (HR=1,57; 95%CI 1,26-1,94) (26). V metaanalýze údajov z randomizovaných štúdií však ADT nebola spojená so zvýšenou kardiovaskulárnou mortalitou (27). Rozporuplné informácie si môžeme vysvetliť selekciami pri zaradzovaní do randomizovaných štúdií, v ktorých býva zastúpenie pacientov s významnými komorbiditami nižšie ako v bežnej populácii a tiež hodnotením len vybranej udalosti, a to úmrtia po infarkte myokardu v analýze randomizovaných údajov. Observačné údaje poukazujú aj na možné zhoršenie kognitívnych funkcií dlhodobou ADT (28), mierne zvýšené riziko Alzheimerovej choroby (29) a zvýšené riziko depresie (30).

Zatiaľ nevieme selektovať pacientov, ktorí majú zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov ADT. Zdá sa, že rizikovou skupinu pre kardiovaskulárne následky ADT predstavujú pacienti s mierne závažnou a závažnou kardiovaskulárnou komorbiditou. Uvedený vzťah vyplýva napríklad z analýzy dlhodobého sledovania D'Amicovej štúdie (5), ktorá hodnotila rádioterapiu s alebo bez 6-mesačnej ADT. Zlepšenie prežívania bolo pozorované len u zdravých pacientov, pričom pri mierne závažnej a závažnej komorbidite bola ADT spojená so zvýšeným rizikom kardiovaskulárneho úmrtia a neprinesla žiadne zlepšenie prežívania (31). Podobné pozorovania z retrospektívnych analýz (32) bude potrebné validovať v prospektívnych štúdiách. Zatiaľ však je namieste opatrné indikovanie ADT u pacientov s významnou kardiovaskulárnou komorbiditou a prípadné zväzanie jej skrátenia.

Možnosti skrátenia dlhoboj ADT

Výsledkom pridania krátkodobej ADT k RT bolo absolútne zníženie rizika úmrtia na karcinóm prostaty približne o 10 % v troch štúdiách (5, 6, 7), pričom

Tabuľka 5. Štúdie hodnotiace pridanie RT k dlhoboj ADT

Štúdia	n	Trvanie skúšanej ADT (mes.)	Follow up (roky)	Špecifická mortalita % (Absolútny rozdiel %)	HR < 1 ŠM	HR > 1 CM
Prevažne nádory s vysokým rizikom						
SPCGF-7/SFUO-3 ²²	875	3 + trvalé +/-RT	10	18,9 vs. 8,3 (10,6)	0,35*	0,67*
PRO7/SWOG ²³	1205	trvalé +/-RT	10	25 vs. 12 (13)	0,46*	0,7*
Mottet ²⁴	264	36 +/-RT	5	13,8 vs. 6,8 (7)	NA	NS

predĺženie podávania ADT na 28 alebo 36 mesiacov znížilo riziko už menej, a to o 1,5 % v EORTC 22961 (19) a o 4,5 % v RTOG 92-12 (20). Uvedené výsledky poukazujú na znižovanie pomerného prínosu ADT s predĺžovaním trvania liečby, prínos každého mesiaca trvania ADT do 6 mesiacov sa zdá podstatne väčší ako predĺžovanie liečby o každý mesiac medzi 6 až 36 mesiacmi.

Štúdia PCS IV porovnávajúca 18 mesiacov s 36 mesiacmi nepreukázala zlepšenie 10-ročného celkového prežívania s HR = 1,15; 95 % CI: 0,85 – 1,56; p = 0,366). Nízky pomer rizika svedčí aj o minimálnom ovplyvnení prežívania pri podávaní ADT nad 18 mesiacov. Nemôžeme však na základe týchto údajov povedať, že 18 mesiacov je rovných 36 mesiacom, pretože počet zaznamenaných udalostí neumožňuje potvrdiť noninferioritu 18 mesiacov (33). Ďalšia štúdia, TROG 03.04 (RADAR) prezentovaná s 10-ročným sledovaním na GU ASCO 2018, do ktorej boli zaradení predovšetkým pacienti s vysokým rizikom, potvrdila relatívne zníženie špecifickej mortality o 30 % pri podávaní ADT 18 mesiacov oproti 6 mesiacom a 29 % zníženie vzdialených metastáz (17), pričom zlepšenie celkového prežívania nebolo preukázané. Relatívne zníženie rizika špecifickej mortality bolo podobné ako pri predĺžení ADT zo 6 na 36 mesiacov (20).

Nemáme zatiaľ dost dôkazov o skrátení podávania ADT na 18 mesiacov u pacientov s vysokým rizikom, ale u niektorých pacientov so zlou toleranciou ADT môže predstavovať skrátenie liečby prijateľný kompromis.

Eskalácia dávky rádioterapie pomocou brachyterapie predstavuje prijateľnú možnosť skrátenia podávania ADT

na 12 mesiacov u pacientov s vysokým rizikom. V štúdiu ASCENDE RT, ktorá zaradila pacientov predovšetkým s vysokým rizikom, bola pri eskalácii dávky brachyterapiou dosiahnutá 9-ročná biochemická kontrola ochorenia 83 % oproti 62 % pri externej rádioterapii 78 Gy (p < 0,001). Napriek excelentnej biochemickej kontrole nebol zistený rozdiel v celkovom prežívaní a genitourinárna morbidita bola významne vyššia po brachyterapii (34).

Pri dlhoboj monoterapii antiandrogénmi pozorujeme menej významný vplyv na organizmus ako pri ADT, zvyčajne najväčším problémom býva gynekomastia. Veľká štúdia Early Prostate Cancer programme nepreukázala zlepšenie celkového prežívania po pridani bicalutamidu 150 mg v monoterapii k štandardnej lokálnej liečbe alebo k sledovaniu. Zlepšenie bezrelapsového a aj celkového prežívania bolo zistené len v analýze podskupín u pacientov s lokálne pokročilým nádorom po liečbe rádioterapiou (35, 36). Kombinácia primárnej rádioterapie s monoterapiou antiandrogénmi prvej generácie však nie je akceptovaná pre predpokladanú nižšiu efektívnosť (12).

O monoterapii bicalutamidom môžeme však uvažovať pri záchranej rádioterapii na základe analýzy dlhodobého sledovania štúdie RTOG 96-10, kde pacienti s pT3N0 nálezom boli liečení ožiarením lôžka po prostatektómii pri vzostupe PSA dávkou 64,8 Gy bez alebo s bicalutamidom 150 mg v trvaní dvoch rokov. Dlhodobá monoterapia antiandrogénom zlepšila celkové 10-ročné prežívanie o 4 % (p = 0,036), pričom v analýze podskupín významné zlepšenie bolo zistené u pacientov s R1 resekciou a pri PSA pri recidíve nad 1,5 ng/ml. Zlepšenie celkového prežívania zreteľne

korelovalo so znížením výskytu metastáz (37). Nemáme zatiaľ žiadnu pozitívnu štúdiu, ktorá by signalizovala zlepšenie celkového prežívania pridaním ADT k adjuvantnej alebo záchrannej rádioterapii po radikálnej prostatektómii. Francúzska štúdia GUTUG-6 randomizovala pacientov so záchrannou rádioterapiou na ožiarenie lôžka po prostatektómii samostatne alebo so 6-mesačnou ADT geserelinom. Pridanie ADT významne zlepšilo 5-ročné prežívanie bez progresie (79,6 % oproti 62,1 %, $p < 0,001$), ale celkové prežívanie nebolo významne ovplyvnené (38). Odpoveď na viaceré otázky týkajúce sa časovania a rozsahu RT po prostatektómii a jej kombinácie s ADT pravdepodobne prinesú až výsledky štúdií RTOG 0534 a RADICALS.

Potenciálnu možnosť zníženia kardiovaskulárnej toxicity LHRH agonistov predstavuje využitie chirurgickej kastrácie, pri ktorej veľká epidemiologická štúdia nepreukázala zvýšenie infarktov myokardu alebo cievnych mozgových príhod (39). Vhodnými kandidátmi by mohli byť pacienti s čerstvou anamnézou kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych udalostí a s veľmi pravdepodobnou potrebou trvalej kastrácie, napríklad pri N1 ochorení alebo niektorí s veľmi vysokým rizikom. Podobnú možnosť, ale s výhodou časového obmedzenia trvania kastrácie, môžu predstavovať LHRH antagonisti, pričom najviac informácií máme o degarelixu. Preukázala sa minimálne rovnaká účinnosť na dlhodobú kontrolu karcinómu prostaty degarelixom oproti LHRH agonistom (40). Predpokladané nižšie riziko cievnych príhod musí byť ešte potvrdené v randomizovanej štúdií. Nemáme zatiaľ špecifickú štúdiu pre kombináciu degarelixu a RT, jeho využitie v tejto kombinácii je však akceptované v klinickej praxi. Iniciálne podávanie antiandrogénov na prevenciu flare efektu pri LHRH antagonistoch nie je potrebné, nevieme však, podobne ako pri LHRH agonistoch, či dlhodobé podávanie antiandrogénov je nutné na zabezpečenie efektivity ADT.

Výber pacientov

Rozdelenie pacientov do rizikových skupín podľa klinických faktorov s následným výberom ADT na:

- nízke riziko (T1 - T2a a GS = 6 a PSA < 10 ng/ml) so žiadnou,
- stredné (T2b - T2c alebo GS 7 alebo PSA 10 - 20 ng/ml) s krátkodobou,
- vysoké (T3, T4 alebo GS 8 - 10 alebo PSA > 20 ng/ml) s dlhodobou liečbou, vyzerá veľmi jednoducho. Vieme však, že rizikové skupiny, predovšetkým skupina so stredným rizikom, zahŕňajú heterogénnu populáciu pacientov s rôznorodou agresivitou ochorenia. Navyše klinické určenie T kódu rektálnym vyšetrením má len obmedzenú presnosť.

Analýza takmer 13-tisíc pacientov so stredným rizikom poukázala na nižšie riziko recidívy, ak bolo stredné riziko stanovené na základe klinického štádia (T2b - T2c) oproti Gleasonovmu skóre (7) alebo PSA hodnote (10 - 20 ng/ml) (41). Rekurznou rozdeľovacou analýzou skupiny 544 pacientov liečených samostatnou rádioterapiou s eskaláciou dávky autori identifikovali skupinu s priaznivým stredným rizikom (GS 3 + 3 = 6 s $\leq T2b$ a GS 3 + 4 = 7 s $\leq T1c$) s identicky vysokou biochemickou kontrolou ako pri nízkom riziku. Analýza tejto skupiny nepreukázala žiadny benefit krátkodobej ADT u pacientov so stredným rizikom v prípade mierne závažnej a závažnej komorbidity (42). V podobných analýzach zahŕňajúcich vysoký počet pacientov bola identifikovaná aj skupina s priaznivým stredným rizikom, u ktorej nemôžeme predpokladať zlepšenie kontroly ochorenia pridaním ADT k rádioterapii s eskalovanou dávkou (43, 44). Odporúčania NCCN akceptujú definíciu priaznivého stredného rizika nasledovne: prítomný je len jeden z nasledujúcich faktorov stredného rizika: T2b-T2c alebo GS 3 + 4 = 7 alebo PSA 10 - 20 ng/ml a súčasne percento pozitívnych bioptických vzoriek < 50 % a nepriaznivého stredného rizika nasledovne: GS 4 + 3 = 7 alebo ≥ 50 % pozitívnych bioptických vzoriek alebo súčasne viaceré faktory stredného rizika

Zatiaľ nemáme podobným spôsobom akceptovateľne definované priaznivé vysoké riziko. Lepšie špecifické prežívanie po radikálnej prostatektómii s následnou rádioterapiou alebo bez nej bolo zistené v skupine s jediným klinickým faktorom vysokého rizika (PSA > 20 ng/ml alebo cT3-T4 alebo GS 8-10)

(45). Po liečbe brachyterapiou s externou rádioterapiou alebo bez nej bola v skupine viac ako 3 500 pacientov identifikovaná skupina s priaznivým vysokým rizikom, ktorú autori nazvali „modernejšie vysoké riziko“. Špecifická mortalita bola u pacientov s nálezom T1c a GS 4 + 4 = 8 a PSA < 10 ng/ml a nálezom T1c a GS 3 + 3 = 6 a PSA > 20 ng/ml rovnaká ako pri nepriaznivom strednom riziku. Svoje zistenie autori následne validovali analýzou viac ako 13-tisíc pacientov z onkologického registra, kde zistili, že 5-ročná mortalita špecifická pre karcinóm prostaty u pacientov s priaznivým vysokým rizikom bola 1,3 % oproti 2 % pri nepriaznivom strednom riziku a bola významne vyššia u ostatných s vysokým rizikom (7,2 %) (46).

Pri rizikových faktoroch, kedy môžeme predpokladať nižšiu efektivitu prídania ADT k rádioterapii, sa môžeme odkloniť od jednoduchej šablóny uvedenej na začiatku. V situácii s priaznivým stredným rizikom môžeme tak pacientov liečiť len samostatnou rádioterapiou a pri priaznivom vysokom riziku, navyše pri prítomnosti závažnej komorbidity, skrátiť trvanie ADT.

Pridanie ďalšej liečby k ADT

V posledných rokoch preukázalo 6 rôznych látok zlepšenie prežívania metastatického karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu (mCRPC). Zoznam týchto látok zahŕňa imunoterapiu (sipuleucel-T), dve látky s hormonálnym účinkom (abirateron acetát a enzalutamid) dve látky zo skupiny taxánov (docetaxel a kabazitaxel) a jedno rádiofarmakum cielené na kosti emitujúce alfa žiarenie (rádium-223) (47). Účinnosť prídania docetaxelu a abiraterónu bola potvrdená aj v liečbe metastatického ochorenia citlivého na kastráciu (48, 49). Všetky uvedené látky môžu byť potenciálne využité v kombinácii s RT a ADT, pričom pre niektoré máme výsledky randomizovaných štúdií (tabuľka 6) a pre niektoré len minimálne množstvo údajov.

Karcinóm prostaty predstavuje jeden z mála solídnych nádorov, kde nemáme dostatočné údaje pre prídanie chemoterapie k lokálnej liečbe. Štúdia RTOG 99-02 predstavuje jeden z prvých

Tabuľka 6. Štúdie porovnávajúce kombináciu rádioterapie a ADT s ďalšími látkami u pacientov s vysokým rizikom

Štúdia	n	Skúšaná látka pridaná k RT a ADT	Hodnotené sledovanie	Prežítie bez prog. HR < 1	Celkové prežítie
RTOG 9902 ⁵⁰	397	Estramustín + Etopozid + Paklitaxel	10 r. ^a	NS	NS
RTOG 0521 ⁵¹	563	Docetaxel	5 r. ^b	0,76*	0,03 ^c
GETUG-12 ^{52d}	413	Docetaxel	8 r.	0,71*	NA
SPCG-13 ⁵³	376	Docetaxel	5 r.	NS	NA
TROG 03.04 RADAR ¹⁷	1071	Zoledrónová kyselina	10 r.	NS	NS
STAMPEDE ⁵⁴ pacienti s M0 ^d	689	Docetaxel Zoledrónová kyselina Doce + Zol. kys.	5 r.	0,57* NS 0,70*	NS NS NS
STAMPEDE G ⁵⁵ pacienti s M0 ^d	460	Abirateron acetát	5 r.	0,21*	NS
ATLAS ⁵⁶	NA	Apalutamid	Prebieha	NA	NA
ENZARAD ⁵⁷	NA	Enzalutamid	Prebieha	NA	NA

Poznámky: a – štúdia bola ukončená predčasne, b – 4-ročné sledovanie pre celkové prežítie, c – p bolo stanovené len na základe jednostranného testu, d – časť pacientov nemala rádioterapiu ako súčasť štandardnej starostlivosti

pokusov stanoviť úlohu chemoterapie u pacientov s vysokým rizikom liečených RT a dlhodobou ADT (24 mesiacov). Nábör pacientov musel byť predčasne ukončený pre nadmerný výskyt tromboembolických príhod v ramene s pridaním kombinácie estramustínu, etopozidu a paklitaxelu. Desaťročné sledovanie obmedzeného súboru nepreukázalo žiadne zlepšenie výsledkov v experimentálnom ramene (50).

Do štúdie RTOG 0521 boli zaradení pacienti s GS 9-10 aj GS 8 s PSA \geq 20 ng/ml alebo GS 7-8 s PSA < 20 ng/ml a \geq cT2. V pokusnom ramene bolo k dlhodobej ADT (24 mesiacov) pridaných 6 cyklov docetaxelu 75 mg/m² s prednizónom 10 mg denne. Bezrelapsové prežítie bolo lepšie v ramene s chemoterapiou (73 % vs. 63 %, p = 0,05), pričom boli zaznamenané dve úmrtia v súvislosti s chemoterapiou (51). Pre zatiaľ krátke, len 4-ročné sledovanie pri hodnotení celkového prežítia a štatistické stanovenie významného zlepšenia prežítia (93 % vs. 89 %, p = 0,03) len jednostranným testom výsledky tejto štúdie zatiaľ neovplyvnili klinickú prax.

Podobne štúdia GETUG-12 preukázala pridaním kombinácie docetaxelu a estramustínu zlepšenie prežítia

bez progresie (62 % vs. 50 %, p = 0,017), ale pri mediáne sledovania 8 rokov bol, vzhľadom na malý počet udalostí (zostávalo 83 % žijúcich pacientov), tento interval považovaný za nedostatočný pre hodnotenie celkového prežítia (52).

Najnovšie prezentovaná štúdia na konferencii ASCO 2018 nepreukázala vyššiu biochemickú kontrolu ochorenia u pacientov s prevažne vysokým rizikom v ramene s pridaním 6 cyklov docetaxelu 75 mg/m² k RT a ADT. Päťročná biochemická kontrola bola identická a rovnako vysoká v oboch ramenách vzhľadom na selekciu pacientov (69,7 % vs. 69 %) (53). Nevieme vysvetliť, prečo docetaxel, ktorý preukázal vysokú efektivitu pri zjavnom metastatickom ochorení, zlepšuje len málo alebo vôbec výsledky štandardnej liečby u pacientom s vysokým rizikom mikroskopických metastáz, analogicky ako pri adjuvantnej chemoterapii iných solídnych nádorov.

Podobne ako pri metastatickom ochorení citlivom na kastráciu (54), nepreukázalo pridanie zoledrónovej kyseliny k RT a dlhodobej ADT zlepšenie výsledkov liečby (17). Nemáme žiadne údaje, ktoré by podporovali podávanie kyseliny zoledrónovej alebo denosumabu u pacientov s karcinómom prostaty

s vysokým rizikom alebo s metastatickým ochorením citlivým na kastráciu. Prijateľná môže byť indikácia pre predpokladané priaznivé ovplyvnenie osteopéniie, ktorá je spojená s dlhodobou ADT, kedy však frekvencia aplikácie oboch látok je podstatne nižšia ako pri ich podávaní s cieľom zníženia výskytu závažných skeletálnych udalostí karcinómu prostaty rezistentného na kastráciu.

Interpretácia štúdie STAMPEDE, ktorá využíva novátorský adaptívny dizajn so zahrnutím viacerých fáz skúšania a mnohých ramien, čo umožňuje paralelné testovanie viacerých nových kombinácií liečby vo viacerých klinických situáciách, nie je jednoduchá pre hodnotenie pacientov s nemetastatickým ochorením liečených rádioterapiou. Pridanie ďalšej systémovej liečby k dlhodobej ADT u M0 pacientov nezlepšilo celkové prežítie, hoci prežítie bez progresie bolo významne lepšie pri pridaní docetaxelu (HR = 0,57; 95 % CI: 0,42 – 0,76) a výraznejšie aj pri abirateróne (HR = 0,12; 95 % CI: 0,15 – 0,21) (54, 55). Uvedené výsledky reprezentujú len jednu podskupinu pacientov s ochorením obmedzeným na panvu predstavujúcich približne štvrtinu zaradených pacientov, pričom len časť z nich bola liečená rádioterapiou.

Môžeme predpokladať, že nedávno akceptovaný výsledok liečby pre hodnotenie jej efektivity pri karcinóme prostaty, a to prežítie bez metastáz (MFS) (58) namiesto celkového prežítia, bude využitý v interpretácii prebiehajúcich štúdií testujúcich pridanie apalutamidu, antagonistu androgénového receptora druhej generácie (56) a enzalutamidu (57).

Viacero ďalších látok môže byť v budúcnosti skúšaných v kombinácii s RT a ADT vrátane imunoterapie, rádiofarmák a PARP inhibítorov. Posledné z nich môžu senzibilizovať nádorové tkanivo pri ožarovaní, pretože inhibujú reparáciu DNA. Navyše, časť pacientov s karcinómom prostaty, asi 5 %, je nositeľom zárodočnej mutácie rôznych génov DNA reparácie, zvyčajne nájdeme mutácie BRCA2 a ATM génov (59). Pri uvedených mutáciách môžeme predpokladať vyššiu senzitivitu na rádioterapiu a potenciálne tak môžu slúžiť ako biomarkery na výber liečby a monitorovanie toxicity.

Záver

Máme dostatok dôkazov, ktoré podporujú kombináciu RT a ADT u pacientov so stredným a s vysokým rizikom. Výber liečby vrátane prípadného vynechania alebo skrátenia ADT musí zohľadniť charakteristiky nádoru v rámci rizikových skupín, preferencie pacienta a jeho celkový zdravotný stav, predovšetkým prítomnosť závažnej vaskulárnej udalosti v nedávnej anamnéze.

Od budúcich klinických štúdií očakávame dôkazy pre lepší výber pacientov a stratifikáciu rizikových skupín, stanovenie nutnosti pridania ADT pri RT s eskalovanou dávkou v skupine so stredným rizikom a stanovenie benefitu ADT pri významnej komorbidite. Nevieme zatiaľ odhadnúť, pridanie ktorej ďalšej látky preukáže zlepšenie výsledkov dosiahnutých kombináciou RT a ADT.

Literatúra

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: 1. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol*. 2002;168(1):9-12.
- Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, et al. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumors to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(5):1071-1077.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, et al. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using Shionogi in vivo tumor system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38(5):1067-1070.
- Jones CU, Hunt D, McGowan DG, et al. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(2):107-118.
- 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*. 2004;292(7):821-827.
- 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(4):585-591.
- 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*. 2011;12(5):451-459.
- Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):464-473.
- Michalski JM, Moughan J, Purdy JA, et al. Initial results of a phase 3 randomized study of high dose 3DCRT/IMRT versus standard dose 3D-CRT/IMRT in patients treated for localized prostate cancer (RTOG 0126). *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(5):1263.
- Bolla M, Maingon P, Carrie C, et al. Short androgen suppression and radiation dose escalation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer: results of EORTC Trial 22991. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1748-1756.
- Dubray BM, Salleron J, Guerif SG, et al. Does short-term androgen depletion add to high dose radiotherapy (80 Gy) in localized intermediate risk prostate cancer? Final analysis of GETUG 14 randomized trial (EU-20503/NCT00104741). *J Clin Oncol*. 2016;34(15)suppl: 5021.
- National Comprehensive Cancer Network. Prostate cancer (Version 3.2018). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed July 7, 2018.
- ClinicalTrials.gov.: Radiation therapy with or without androgen-deprivation therapy in treating patients with prostate cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936390>. Accessed July 7, 2018.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(5):1285-1290.
- 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(11):1066-1073.
- Pisansky TM, Hunt D, Gomella LG, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9910: Phase 3 Trial to Evaluate the Duration of Neoadjuvant (NEO) Total Androgen Suppression (TAS) and Radiation Therapy (RT) in Intermediate-Risk Prostate Cancer (PCA). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(2) suppl. S1.
- Joseph D, Lamb DS, Denham JW, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): an open-label, randomised, phase 3 factorial trial. *Journal of Clinical Oncology* 36(6) suppl (February 20 2018) 1-1.
- Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X, et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):320-327.
- 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(2):296-303.
- 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(24):2516-2527.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1708-1717.
- Fosså SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to lifelong endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the scandinavian prostate cancer group-7. *Eur Urol*. 2016;70(4):684-691.
- Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2104-2111.
- Mottet N, Peneau M, Mazon J, et al. Impact of radiotherapy (RT) combined with androgen deprivation (ADT) versus ADT alone for local control in clinically locally advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010;28(15) suppl. 4505-4505.
- Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015;67(5):825-836.
- 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(3):386-396.
- Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011;306(21):2359-2366.
- Gonzalez BD, Jim HS, Booth-Jones M, et al. Course and predictors of cognitive function in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a controlled comparison. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2021-2027.
- Nead KT, Gaskin G, Chester C, et al. Androgen deprivation therapy and future alzheimer's disease risk. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):566-571.
- Dinh KT, Reznor G, Muralidhar V, et al. Association of androgen deprivation therapy with depression in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(16):1905-1912.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA*. 2015;314(12):1291-1293.
- Bian SX, Kuban DA, Levy LB, et al. Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2346-2352.
- Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol*. 2018. pii: S0302-2838(18)30443-3. [Epub ahead of print]
- 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(2):275-285.
- McLeod DG, See WA, Klimberg I, et al. The bicalutamide 150 mg early prostate cancer program: findings of the North American trial at 7.7-year median followup. *J Urol*. 2001;176(1):75-80.
- Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010;105(8):1074-1081.
- William U, Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(5):417-442.
- Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):747-756.
- Jespersen CG, Nørgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol*. 2014;65(4):704-709.
- Boccon-Gibod L, van der Meulen E, Persson, BE. An update on the use of gonadotropin-releasing hormone antagonists in prostate cancer. *Therapeutic Advances in Urology*. 2011;3(3):127-140.
- Reese AC, Pierorazio PM, Han M, et al. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012;80(5):1075-1079.
- 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(3):693-699.
- Bian SX, Kuban DA, Levy LB, et al. Addition of short-term androgen deprivation therapy to dose-escalated radiation therapy improves failure-free survival for select men with intermediate-risk prostate cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2346-2352.
- Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *Eur Urol*. 2013;64(6):895-902.
- Joniau S, Briganti A, Gontero P, et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol*. 2015;67(1):157-164.
- Muralidhar V, Chen MH, Reznor G, et al. Definition and validation of "Favorable High-Risk Prostate Cancer": Impli-

- cations for personalizing treatment of radiation-managed patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):828-835.
47. Sridhar SS, Freedland SJ, Gleave ME, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment. *Eur Urol.* 2014;65(2):289-299.
48. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-746.
49. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352-360.
50. Rosenthal SA, Hunt D, Sartor AO, et al. A phase 3 trial of 2 years of androgen suppression and radiation therapy with or without adjuvant chemotherapy for high-risk prostate cancer: final results of radiation therapy oncology group phase 3 randomized trial NRG Oncology RTOG 9902. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(2):294-302.
51. Sandler HM, Hu C, Rosenthal SA, et al. A phase III protocol of androgen suppression (AS) and 3DCRT/IMRT versus AS and 3DCRT/IMRT followed by chemotherapy (CT) with docetaxel and prednisone for localized, high-risk prostate cancer (RTOG 0521). *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(18)(suppl).
52. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):787-794.
53. Kellokumpu-Lehtinen P-LI, Hjälm-Eriksson M, Astrom L, et al. A randomized phase III trial between adjuvant docetaxel and surveillance after radical radiotherapy for intermediate and high risk prostate cancer: Results of SPCG-13 trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(suppl):abstr 5000.
54. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10024):1163-1177.
55. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338-351.
56. Clinical Trials Gov. An efficacy and safety study of JNJ-56021927 (apalutamide) in high-risk prostate cancer subjects receiving primary radiation therapy: ATLAS. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02531516>. Accessed July 7, 2018.
57. Clinical Trials Gov. Enzalutamide in androgen deprivation therapy with radiation therapy for high risk, clinically localized, prostate cancer (ENZARAD). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446444>. Accessed July 7, 2018.
58. Beaver JA, Kluetz PG, Pazdur R. Metastasis-free Survival - A New End Point in Prostate Cancer Trials. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2458-2460.
59. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-1228.

Doc. MUDr. Pavol Dubinský, PhD.

Oddelenie radiačnej onkológie
VOÚ, a. s., Košice
Rastislavova 43, 041 91 Košice
dubinsky@vou.sk

