

ASTRO 60

Rak Gruczołu Krokowego

Radioterapia (z wyjątkiem hipofrakcjonowanej) leczenie skojarzone i

Piotr Milecki

*Wielkopolskie Centrum Onkologii,
Katedra Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny
Poznań*

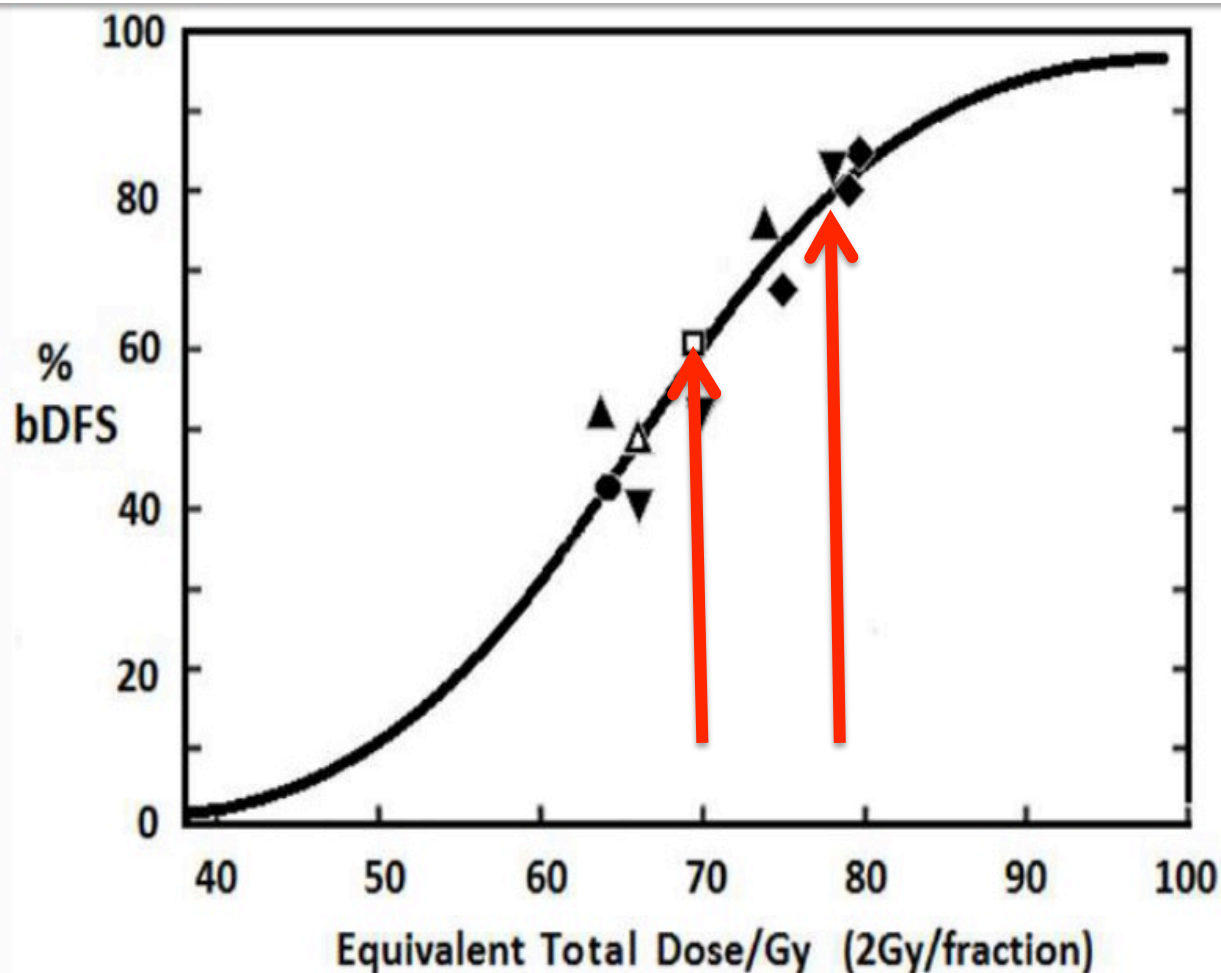
Program

- Wyniki Eskalacji dawki po 15-20 latach
- Jak kojarzyć 6 mo HT z RT
- Zysk z WPRT + ADT w ratRT po RP
- ADT a Demencja
- ADT + RT v bBT + RT
- ADT + Abiraterone + RT
- Niska v Wysoka dawka art. Po RP
- ADT u chorych GS 9-10
- RP v RT u chorych GS 9-10
- kiedy włączyć ADT po niepowodzeniu RT

20-Letnie Podsumowanie wyników leczenia z Eskalacją dawki w Raku Stercza Badanie Randomizowane

Dario Pasalic i wsp.

MDACC



Relationship between dose and 5-year freedom from biochemical failure in intermediate risk patients

Notable Trials

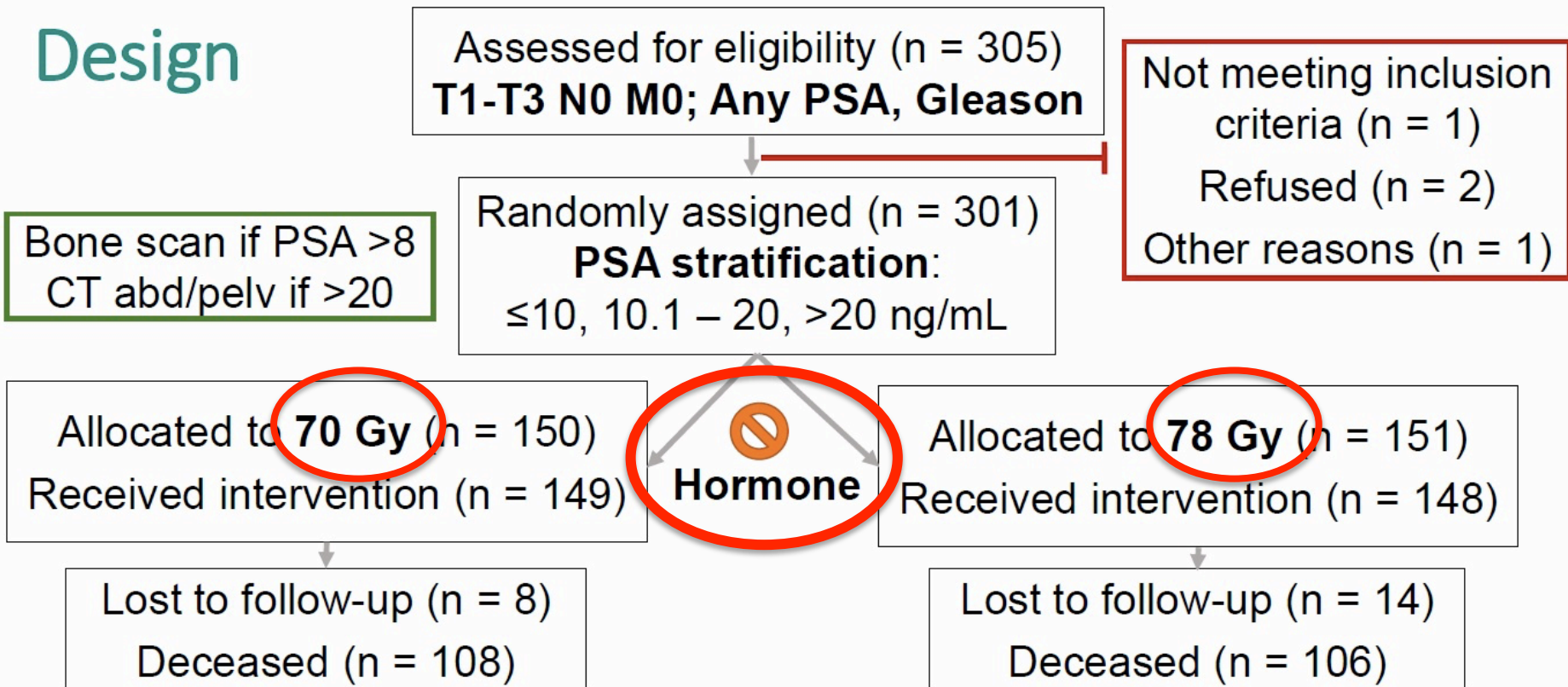
Zysk +/- 20%

Study	n	F/U	Inclusion	ADT	Dose (Gy)	Biochemical Failure	OS
RTOG 0126 (2018)	1532	8.4	T1b-T2b, GS 2-6 PSA 10-20 or GS 7 PSA <15	X	70.2 vs 79.2	35% vs. 20%	75% vs. 76%
Dutch (2014)	664	9.2	T1b-T4, PSA<60	✓	68 vs. 78	57% vs. 39%	67% vs. 67%
MRC (2014)	843	10	T1b-T3a, PSA<50	✓	64 vs. 74	57% vs. 45%	71% vs. 71%
PROG (2010)	393	8.9	T1b-T2b, PSA<15	X	70.2 vs. 79.2	32% vs. 17.4%	78% vs. 83%

Michalski et al., *JAMA Oncol* (2018); Heemsbergen et al., *Radiother Oncol* (2014); Dearnaley et al., *Lancet Oncol* (2014); Zietman et al., *J Clin Oncol* (2010)

Jak wyglądają wyniki eskalacji dawki po okresie 20 lat?

Design



Intent-to-treat analysis; 1°: Freedom from biochemical and/or clinical failure
2°: Overall survival, local/regional/distant failure, cause-specific survival

Radiation Details

70 Gy in 2 Gy fractions

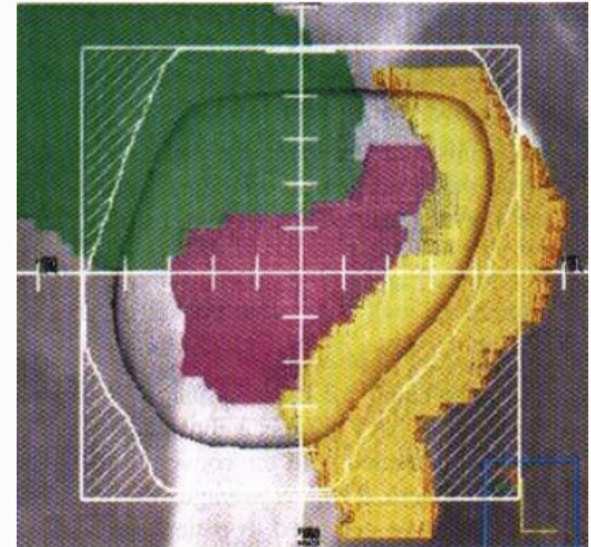
78 Gy in 2 Gy fractions

4-field box to 46 Gy

Block over anterior bladder and posterior rectum
CTV to block edge margin 1.25 – 1.5cm anterior-inferior and 0.75 – 1.0cm posterior-superior

4-field reduction → 70 Gy

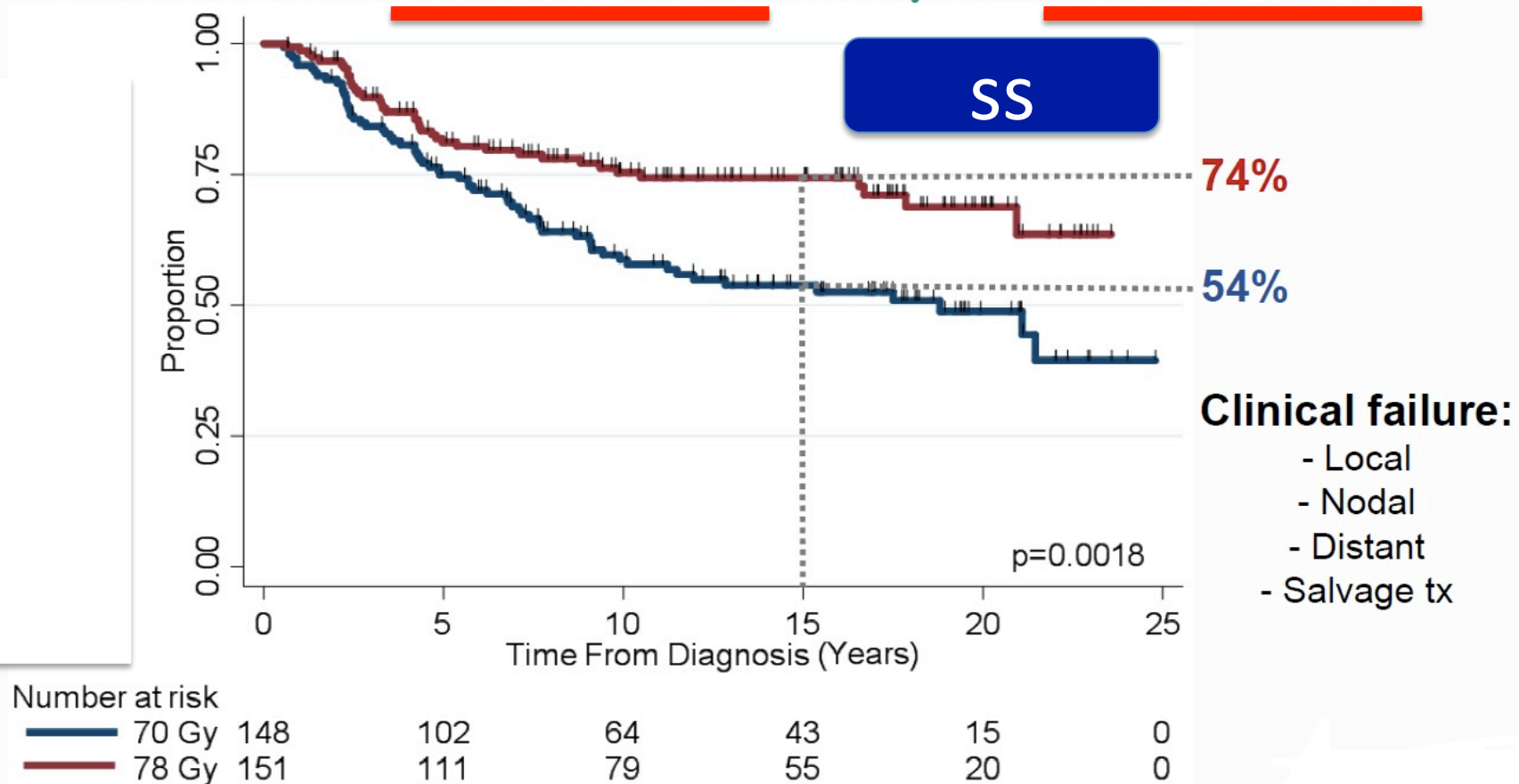
6-field reduction → 78 Gy



Elective pelvic nodal radiation therapy

Image courtesy of Dr. Mitchell Anscher

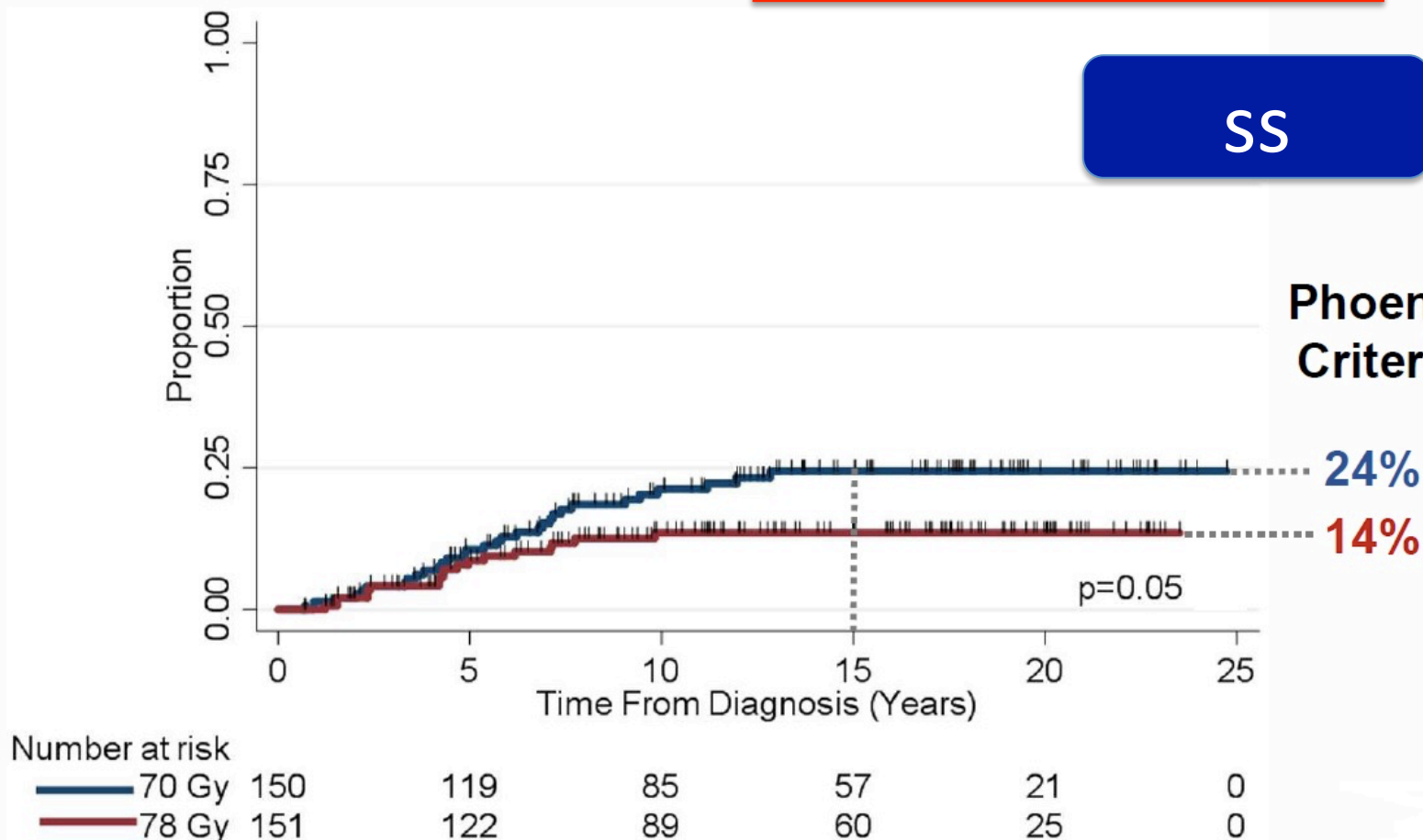
Freedom from Biochemical and/or Clinical Failure



Cumulative Incidence of Biochemical Failure

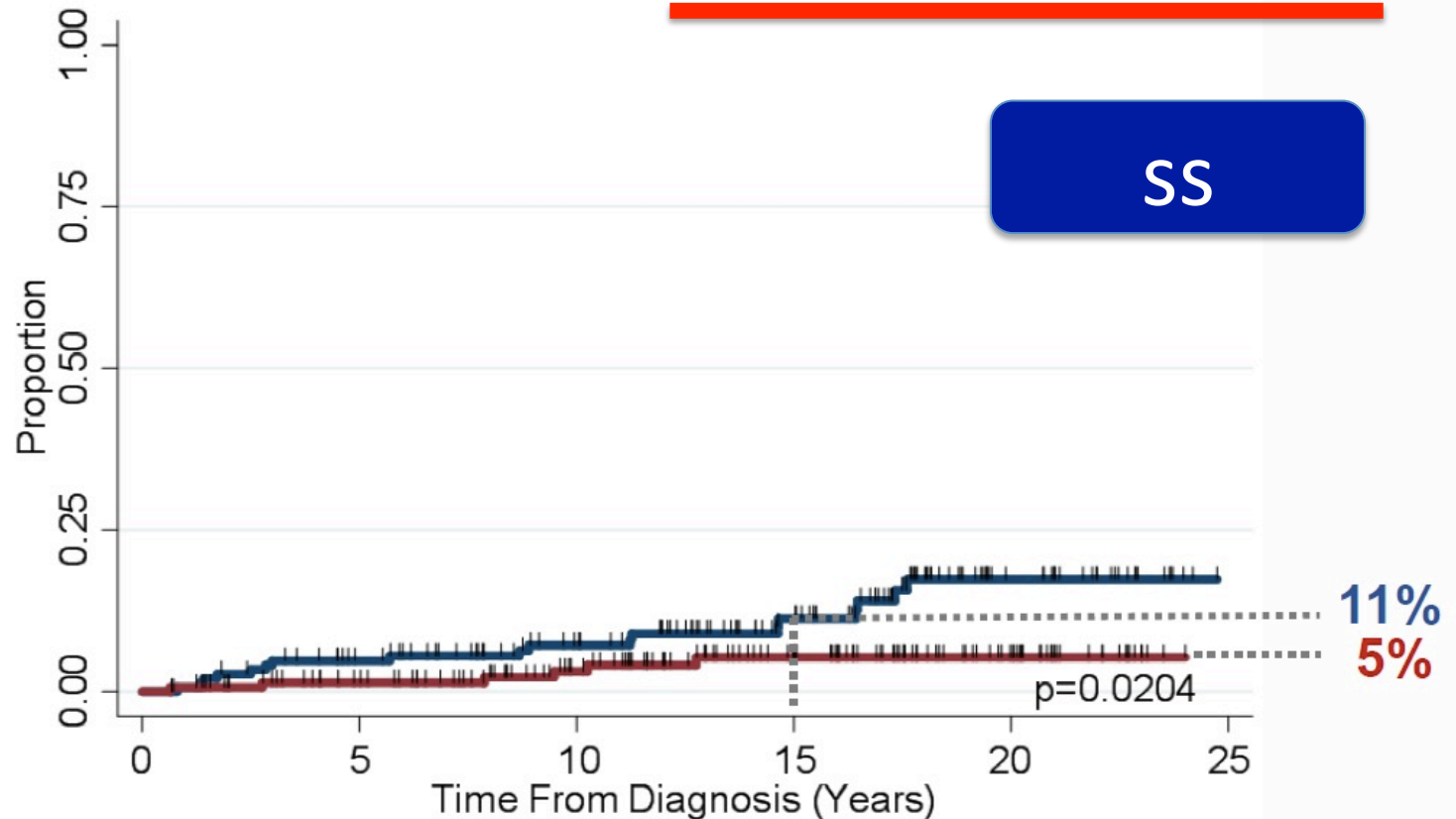
SS

Phoenix
Criteria



Cumulative Incidence of Distant Metastasis

SS

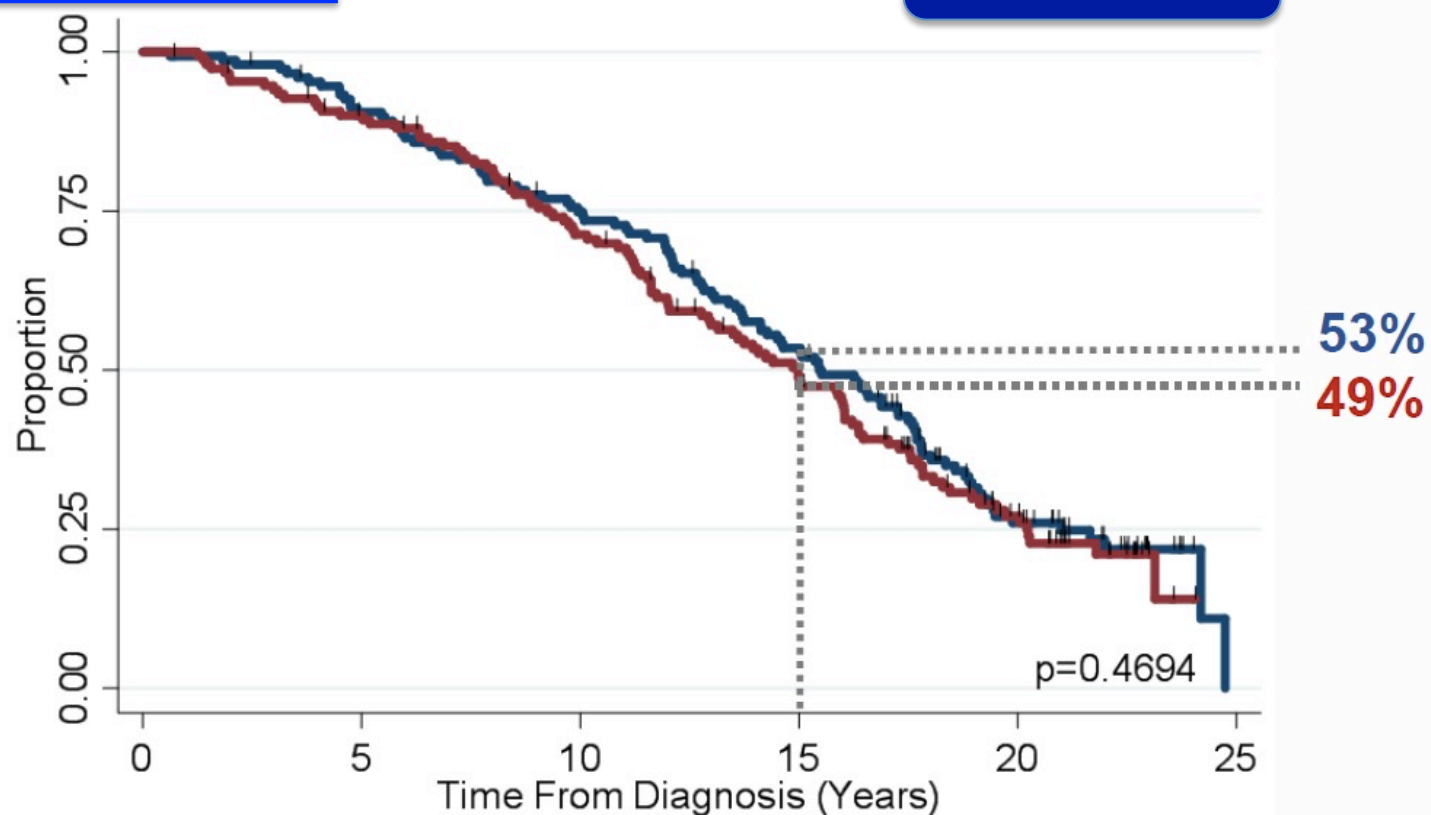


Number at risk

70 Gy	150	131	107	75	25	0
78 Gy	151	132	101	65	27	0

Overall Survival

ns

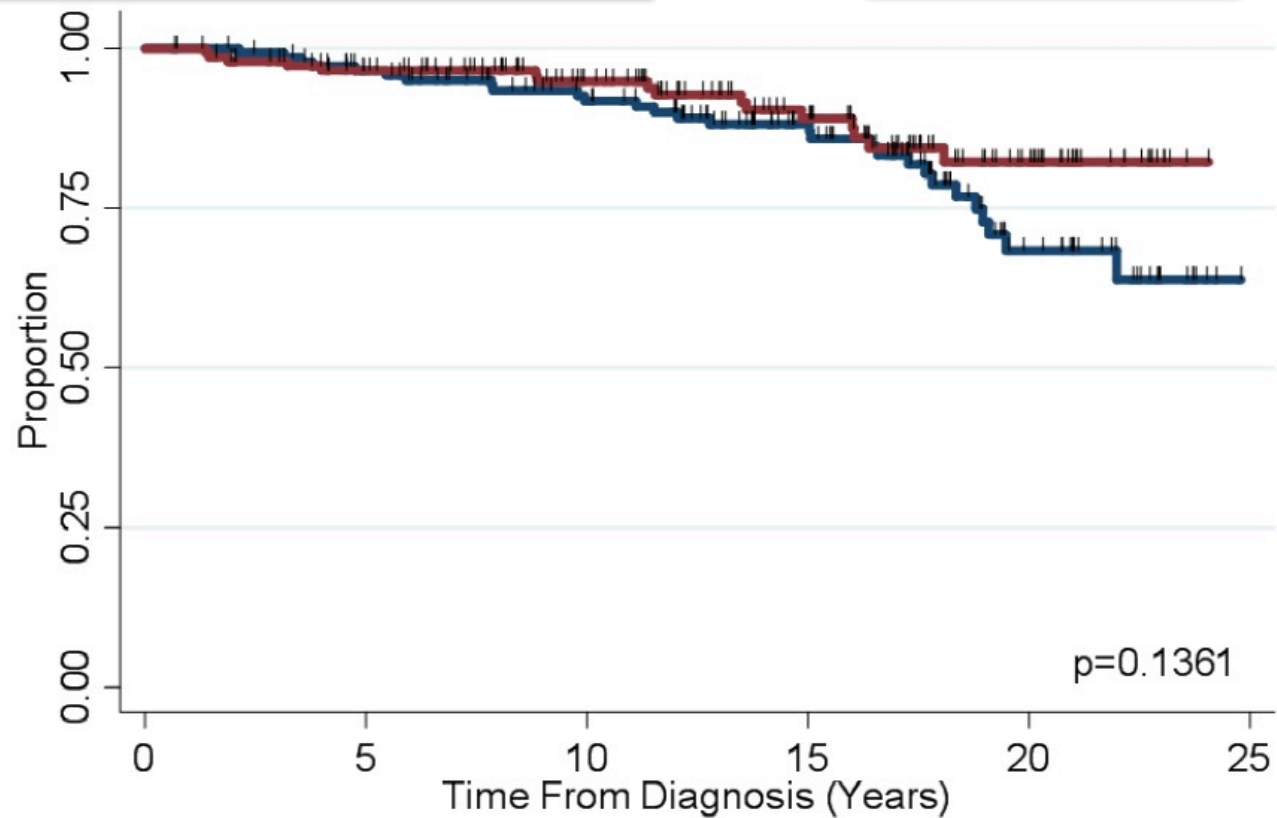


Number at risk

70 Gy	150	133	109	77	26	0
78 Gy	151	132	102	66	27	0

Disease-specific survival

ns



Number at risk

70 Gy	150	133	109	77	26	0
78 Gy	151	132	102	66	27	0

Wyniki: Eskalacja dawki 8Gy/4 frakcje

- **Poprawy przeżyć bez Nawrotu Biochemicznego; ss**
- **15 Letnie niepowodzenie w układzie chłonnym: ns**
w ramieniu 78 Gy – 5% v. 6% w ramieniu 70 Gy
- **Zastosowanie Leczenia Ratującego: ss**
W ramieniu 78 Gy – 22% v. 39% w ramieniu 70 Gy
- **brak różnicy Przeżyciach Całkowitych i Przeżyciach Swoistych dla Raka Stercza : ns**
- **Nowotwory wtórne w polu RT: 2.3%**
1 neo odbytnica, 6 rak p.moczowego
Średni czas stwierdzenia: 14 lat (6-20 lat)
Brak różnicy pomiędzy ramionami

Wyniki Badania Randomizowanego Fazy 3

Optymalny sposób kojarzenia 6 miesięcznej ADT z Radioterapią z Eskalacją Dawki

Malone Shawn i wsp.

The Ottawa Hospital Cancer Center, Ottawa
The Northeast Cancer Center, Sudbury

Cel

RCT Phase 3

Ocena wpływu na wyniki leczenia rodzaju sekwencji 6 miesięcznej ADT w skojarzeniu z RT eskalacją dawki w (76 Gy)

- **Przeżycie bez nawrotu PSA**
- OS/DMFS & LC
- Toxicity
- QOL (EORTC&PR25)

Populacja chorych

- 438 chorych
- cT1-T3
- PSA < 30
- GS < 8
- Chorzy z niskiego ryzyka wykluczeni

4 mo

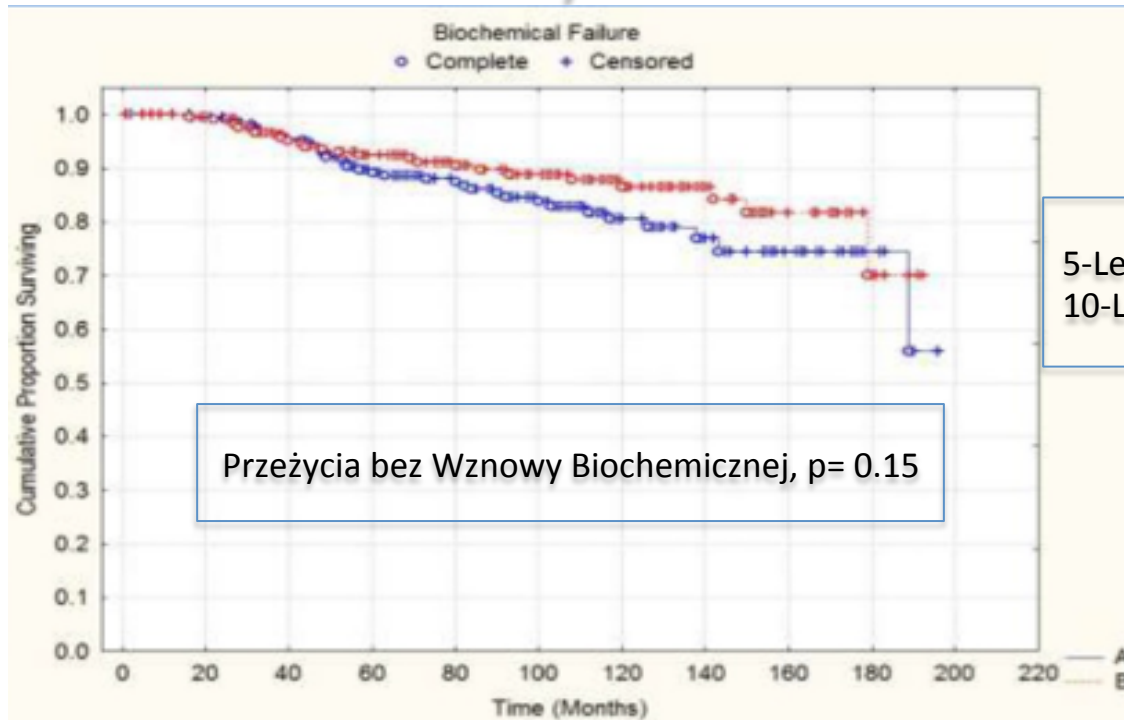
2 mo

Radioterapia

6 mo

- 6 polowa 3DCRT
- Minimum 3 markery do gruczołu (IGRT)
- CTV1= Prostate + Proks SV 1 cm
- CTV2= Prostata
- PTV1= CTV1 + 1 cm, rectum 7 mm
- PTV2= CTV2 + 1 cm, rectum 5 mm i górnej granicy 5 mm
- TD= 76 Gy, PTV1= 56 Gy, PTV2= 20 Gy

Wyniki

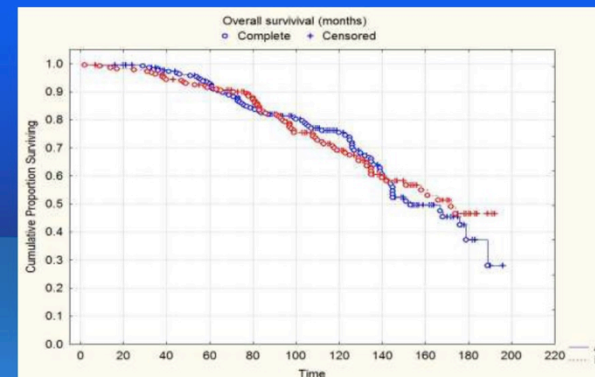


Przeżycia bez Przerzutów Odległych



Log Rank $p=0.47$

Przeżycia Całkowite



Log rank $p=0.87$

Powikłania Późne GI

Late GI	Arm A	Arm B
Grade 0	25.2 %	24.2%
Grade 1	53.7 %	55.3 %
Grade 2	18.2 %	16.3 %
Grade 3	2.8 %	4.2 %

Brak statystycznej różnicy, $p=0.821$

Powikłania Późne GU

Late GU	Arm A	Arm B
Grade 0	27.6 %	23.7 %
Grade 1	52.8 %	49.8 %
Grade 2	17.8 %	21.4 %
Grade 3	1.9 %	5.1 %

Brak statystycznej różnicy, $p= 0.091$

Podsumowanie

- Niewielka poprawa PSA DFS w grupie z zastosowaną Neoadjuwantową HT,
- **Brak statystycznej różnicy pomiędzy grupami:**
PSA DFS, Kontroli Miejscowej, Przerzutów Odległych,
Przeżyć Całkowitych,
- Brak różnic w powikłaniach,
- Bardzo dobre wyniki leczenia; wskazują na celowość stosowania leczenia skojarzonego,
- Wyniki QOL zostaną podane później.

Krótkotrwała Hormonoterapia (ADT) z
lub bez Radioterapii Układu chłonnego
Miednicy (WPRT) i ratRadioterapii Łoży
po RP

RTOG 0534/ SPPORT Trial

Pollack Alan i wsp.

Kliniczne Badanie Randomizowane Fazy 3

Porównanie wyników (kontroli
biochemicznej) leczenia

Arm A: Tu bed RT

Arm B: Short ADT + Tu bed RT

Arm C: Short ADT + WPRT + Tu bed RT

Schemat Badania

S T R A T I F Y	SV Involvement 1. No 2. Yes Prostatectomy Gleason Score 1. Gleason ≤ 7 2. Gleason 8-9 Pre-Radiotherapy PSA 1. PSA ≥ 0.1 and ≤ 1.0 ng/mL 2. PSA > 1.0 and < 2.0 ng/mL Pathology Stage 1. pT2 and margin negative 2. All others	R A N D O M I Z E	Arm 1: PBRT Alone PBRT 64.8-70.2 Gy Arm 2: PBRT + STAD PBRT 64.8-70.2 Gy + STAD for 4-6 months <u>beginning 2 months before RT</u> Arm 3: PLNRT + PBRT + STAD <u>PLNRT to 45 Gy</u> and PBRT to 64.8-70.2 Gy, + <u>STAD for 4-6 months beginning 2 months before</u> RT
--	---	--	--

SV = seminal vesicle; RT = radiotherapy; PBRT = prostate bed RT; PLNRT = pelvic lymph node RT; STAD = neoadjuvant and concurrent short term androgen deprivation

Główny Punkt Oceny;

Kontrola Biochemiczna w okresie 5 lat

- PSA > nadir + 2 ng/ml
- Progresja Kliniczna (Miejscowa, Regionalna, Przerzuty Odległe)
- Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

Radiotherapy

Arms 1 and 2: Prostate Bed Only	Arm 3: PLNRT + PBRT
• 64.8-70.2 Gy • Consensus target and OAR guidelines • 3D-CRT or IMRT allowed, with credentialing for the latter ○ IMRT was stipulated as the preferred method (87% of Pts) ○ Definition of volumes per ICRU Report #50	• PLNRT + PBRT: 45 Gy, then reduction • PBRT only: 19.8-25.2 Gy ○ Total PBRT dose: 64.8-70.2 Gy • Consensus target and OAR volume guidelines

Median prostate bed dose of 68 Gy

Short Term ADT (4-6 mo)

Neoadjuvantowo & Jednoczasowo

- Rozpoczyna 2 mo przed RT (Arm 2 & 3)

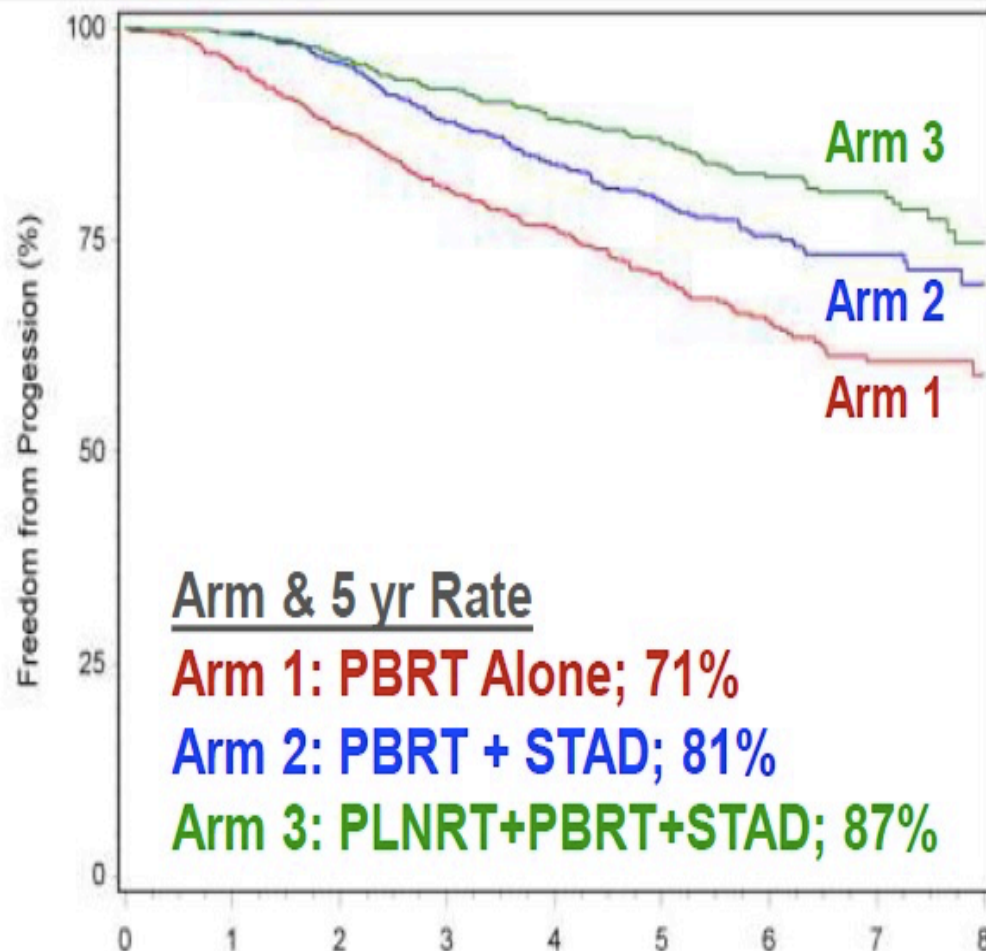
AntiAndrogen

- Flutamide 250 mg 3 dz lub Bicalutamid 50 mg dz

LHRH agonist

- 4-6 mo (leuprolide, gosorelin, busurelin, triptorelin)

Kontrola Biochemiczna: **Wszyscy chorzy**



Arm & 5 yr Rate

Arm 1: PBRT Alone; 71%

Arm 2: PBRT + STAD; 81%

Arm 3: PLNRT+PBRT+STAD; 87%

5 yr Rate Comparison

Arm 3 vs Arm 1: $p < 0.0001$

Arm 2 vs Arm 1: $p < 0.0001$

Arm 3 vs Arm 2: $p = 0.0039$

HRs and 97.5% CIs

3 vs 1: 0.45 (0.34-0.61)

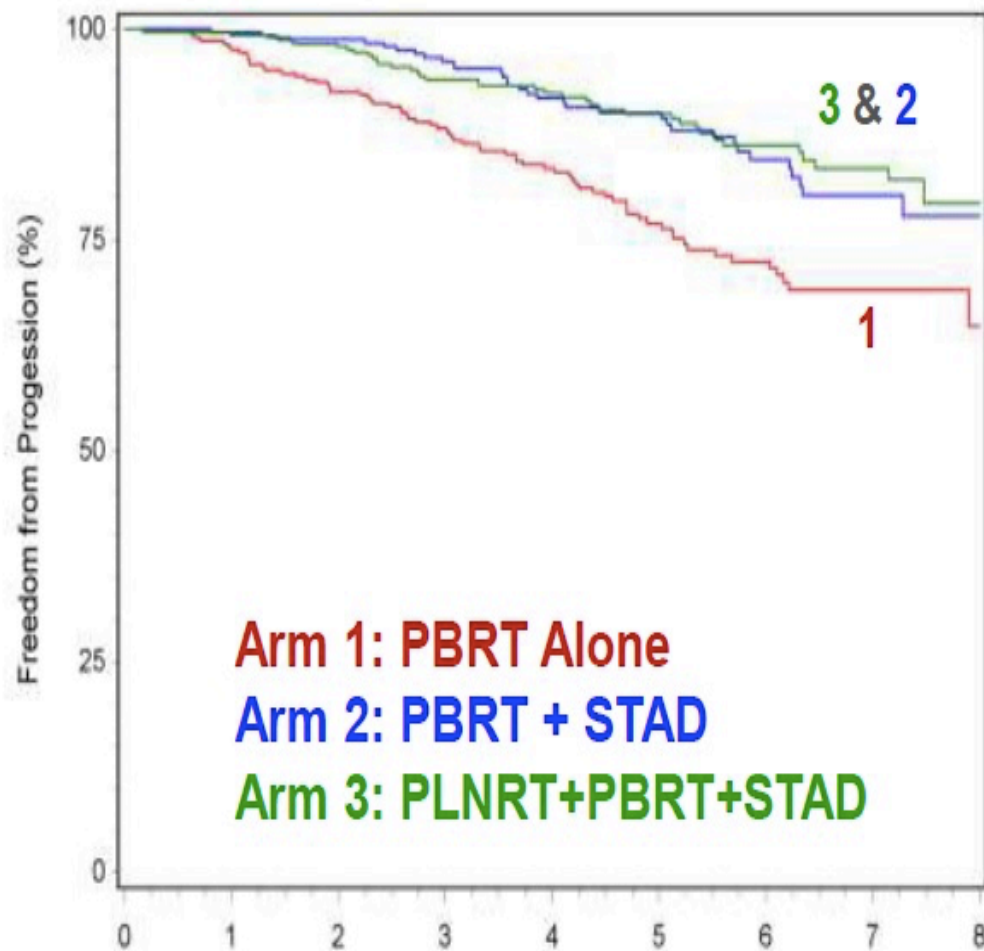
2 vs 1: 0.62 (0.47-0.82)

3 vs 2: 0.71 (0.52-0.98)

No. at Risk

	0	1	2	3	4	5	6	7	8
PBRT Alone	573	529	480	417	334	243	165	89	37
PBRT+NC-STAD	585	559	532	467	366	275	179	94	39
PLNRT+PBRT+NC-STAD	576	563	540	488	399	315	209	126	52

Kontrola Biochemiczna: **preRT PSA < 0.34 ng/ml**



5 yr Rate Comparison

Arm 3 vs Arm 1: $p=0.0001$

Arm 2 vs Arm 1: $p=0.0002$

Arm 3 vs Arm 2: $p=0.49$

HRs and 97.5% CIs

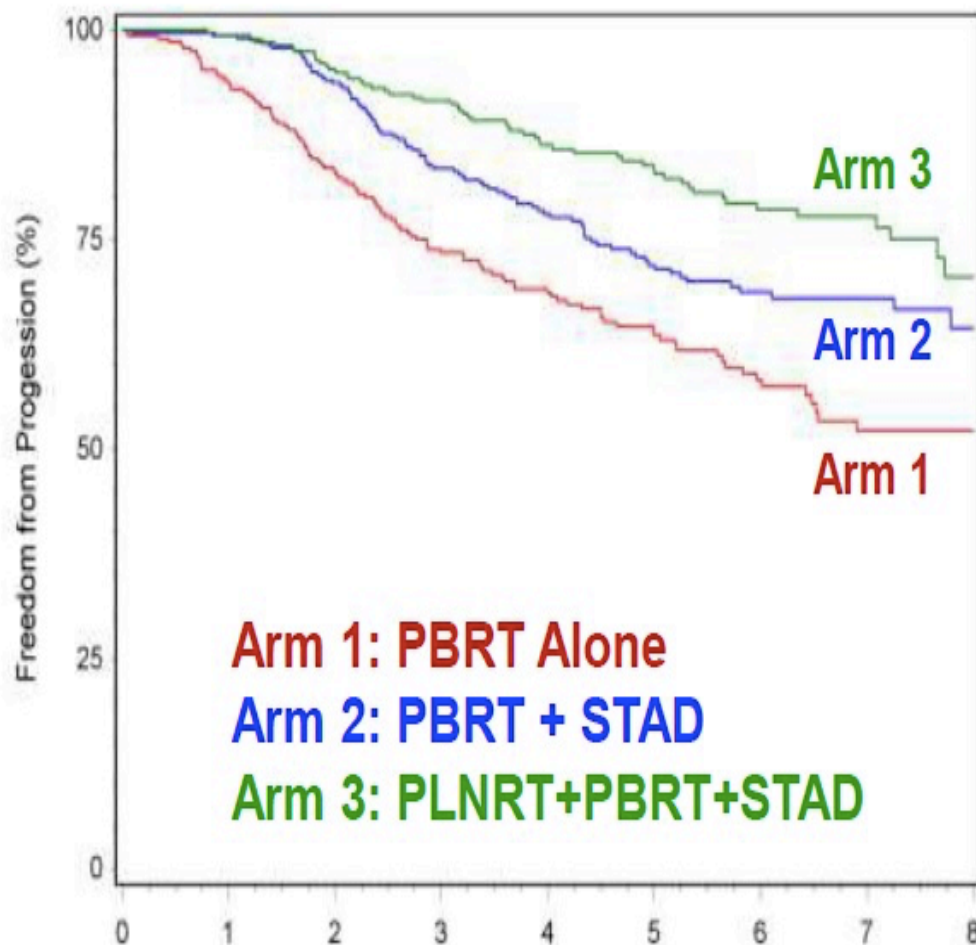
3 vs 1: 0.51 (0.32-0.81)

2 vs 1: 0.54 (0.33-0.87)

3 vs 2: 0.93 (0.55-1.60)

No. at Risk									
Years from Randomization									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
PBRT Alone	296	278	261	234	186	129	91	48	15
PBRT+NC-STAD	258	243	237	213	169	128	84	36	11
PLNRT+PBRT+NC-STAD	296	290	282	250	205	159	103	63	22

Kontrola Biochemiczna: **preRT PSA > 0.34 ng/ml**



5 yr Rate Comparison

Arm 3 vs Arm 1: $p < 0.0001$

Arm 2 vs Arm 1: $p = 0.0029$

Arm 3 vs Arm 2: $p = 0.0017$

HRs and 97.5% CIs

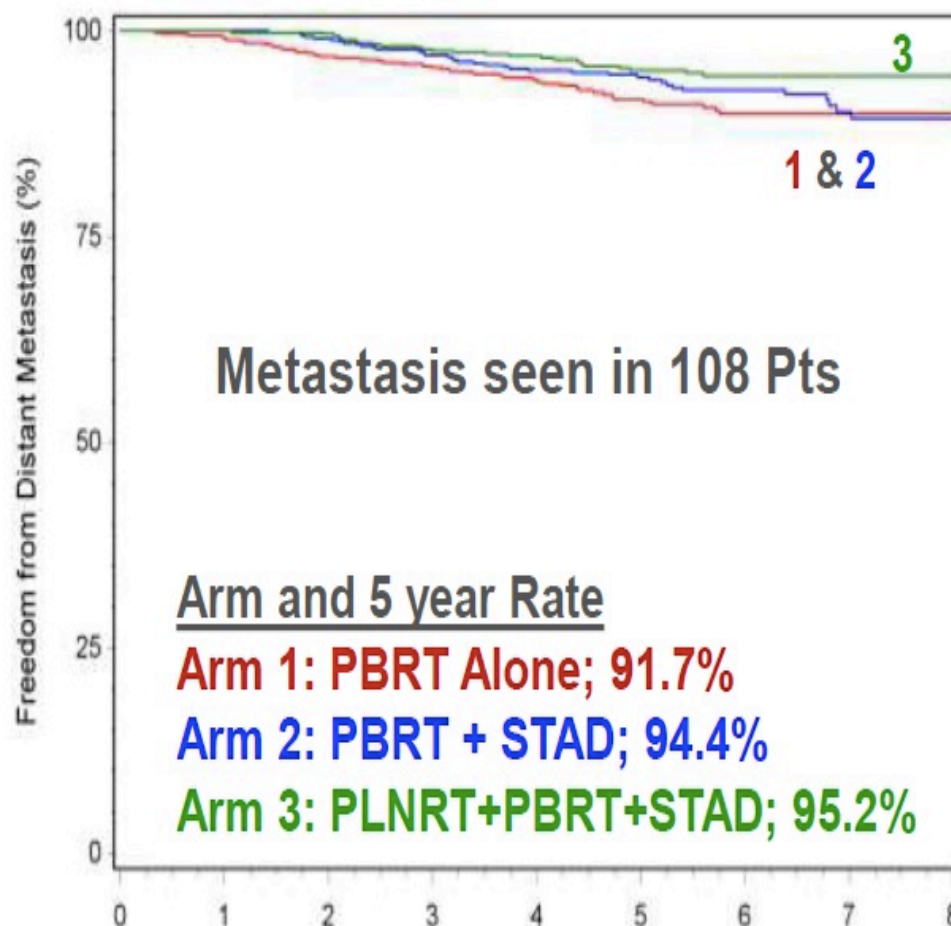
3 vs 1: 0.40 (0.27-0.59)

2 vs 1: 0.61 (0.44-0.86)

3 vs 2: 0.65 (0.44-0.97)

No. at Risk									
PBRT Alone	277	251	219	183	148	114	74	41	22
PBRT+NC-STAD	327	316	295	254	197	147	95	58	28
PLNRT+PBRT+NC-STAD	280	273	258	238	194	156	106	63	30

Przeżycia bez Przerzutów Odległych: **Wszyscy Chorzy**



No. at Risk									
PBRT Alone	573	546	522	482	398	302	214	123	54
PBRT+NC-STAD	585	562	547	499	405	315	213	111	48
PLNRT+PBRT+NC-STAD	576	565	551	502	417	330	220	134	56

5 yr Rate Comparison

Arm 3 vs Arm 1: $p=0.014$

Arm 2 vs Arm 1: $p=0.05$

Arm 3 vs Arm 2: $p=0.28$

HRs and 97.5% CIs

3 vs 1: 0.52 (0.30-0.92)

2 vs 1: 0.81 (0.49-1.33)

3 vs 2: 0.64 (0.36-1.14)

- No statistically significant differences in OS

Powikłania wczesne (CTCAEv3)

	PBRT Alone (n=557)		PBRT+STAD (n=568)		PLNRT+PBRT+STAD (n=567)		p-value
Type	n	%	n	%	n	%	
GI							
Grade 2+	11	2.0	22	3.9	39	6.9	<0.001
Grade 3+	1	0.2	5	0.9	4	0.7	0.37
Renal/GU							
Grade 2+	54	9.7	68	12.0	69	12.3	0.35
Grade 3+	5	0.9	5	0.9	8	1.5	0.70
Blood/Bone Marrow							
Grade 2+	13	2.3	10	1.8	29	5.1	0.002
Grade 3+	3	0.5	1	0.2	15	2.6	<0.001

Powikłania późne (CTCAEv3)

	PBRT Alone (n=557)		PBRT+STAD (n=571)		PLNRT+PBRT+STAD (n=570)		p-value
Type	n	%	n	%	n	%	
GI							
Grade 2+	54	9.7	50	8.8	46	8.1	0.63
Grade 3+	4	0.7	2	0.4	6	1.1	0.34
Renal/GU							
Grade 2+	188	33.8	184	32.2	197	34.6	0.70
Grade 3+	24	4.4	28	4.9	34	6.0	0.44
Blood/Bone Marrow							
Grade 2+	17	3.1	9	1.6	23	4.1	0.044
Grade 3+	2	0.4	1	0.2	6	1.1	0.12

Wnioski / Pytania

Najsilniejszy dowód I poziomu wspierający PLNRT

Dla ramienia 3 vs ramienia 1: liczba potrzebna do zapobieżenia progresji biochemicznej w ciągu 5 lat to 6 (95%CI 4,6-8,6)!

- F/U dalsze wyjaśnianie wielkości różnic między Ramieniem 2 i 3
- Czy istnieje punkt odcięcia PSA poniżej którego PLNRT nie jest potrzebne?
- Jaka jest rola badania PET w podjęciu decyzji o PLNRT?
- Należy oczekiwać na wyniki PLNRT (NRG 0924).

ADT and Dementia in Veterans With Prostate Cancer Treated With Definitive Radiation Therapy

Rishi Deka, PhD^{1,2}; Daniel R. Simpson^{1,2}; Alex K. Bryant, MD^{1,2}; Reith R. Sarkar, BS^{1,2}; Vinit Nalawade, MS^{1,2}; Rana McKay, MD^{1,2}; J.D. Murphy, MD, MPH^{1,2}; Brent S. Rose, MD^{1,2}

¹*Department of Radiation Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA*

²*Veterans Affairs San Diego Health Care System, La Jolla, CA*

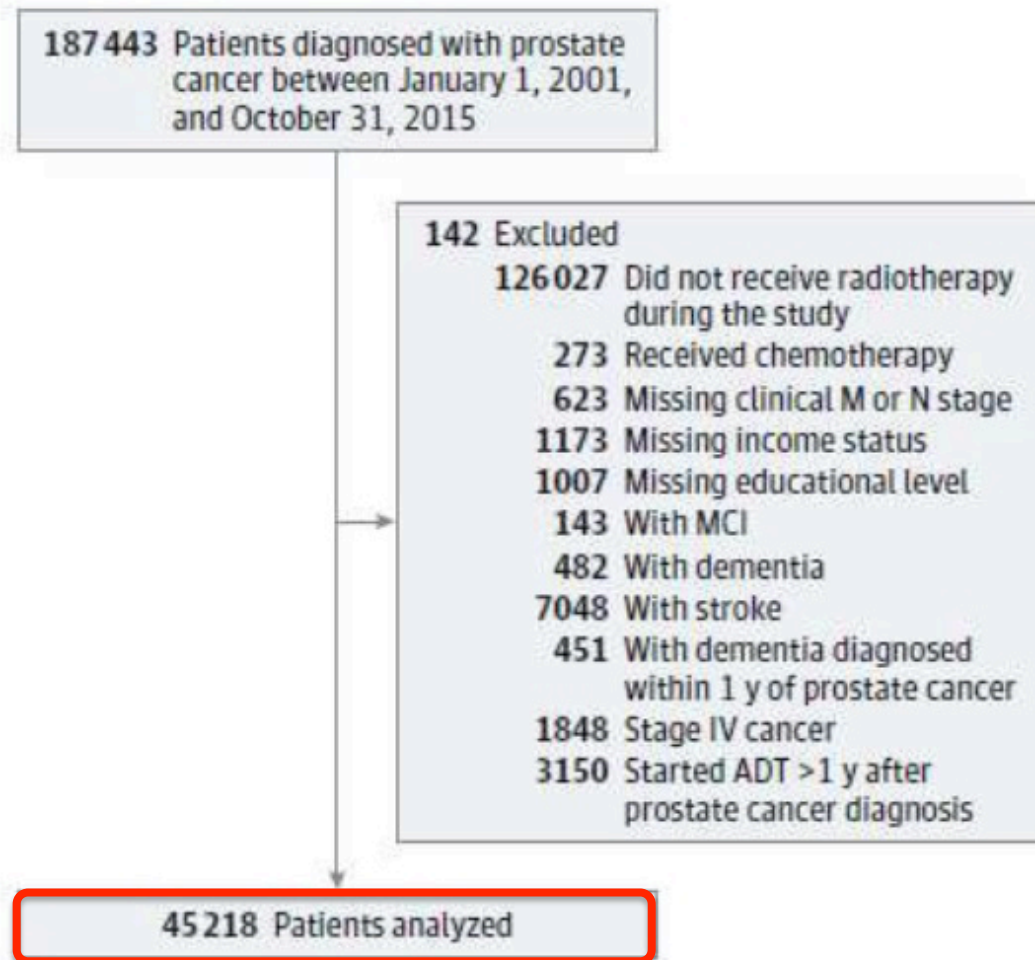
Wstęp

- Sprzeczne dane na związek pomiędzy terapią hormonalną (ADT) i demencją u chorych z rakiem gruczołu krokowego
- Dwa badania (Nead i współbadacze) znalazły związek ale analizie została poddana różnorodna grupa pacjentów
 - W skojarzeniu z RT
 - Choroba przerzutowa
 - Intencja lecznicza paliatywna
 - ADT stosowana w przypadku pojawienia się wznowy lub w skojarzeniu

Flow Chart

- Observational cohort study of men diagnosed with non-metastatic PC at the Veterans Affairs Health Care System (VA HCS) between January 1, 2001 and October 31, 2015
 - Excluded patients with prior diagnosis of mild cognitive impairment, stroke, and dementia
 - Excluded patients who underwent other treatment modalities

Figure. Cohort Flowchart



ADT indicates androgen deprivation therapy; and MCI, mild cognitive impairment.

Baseline Cohort

- Cohort of 45,218 men followed for a median of 6.8 years
- There were 10,788 men followed for at least 10 years
- A total of 28,539 patients received radiation therapy (RT) alone while 16,679 patients received RT and ADT.

Variable n (%)	RT Alone (n=28,539)	RT+ADT (16,679)	P-Value	Overall Cohort (45,218)
Median Age	65.31	66.65	<0.01	65.77
Race				
White	19,346 (67.79)	13,053 (78.26)	<0.01	30,260 (66.92)
African-American	7,667 (26.86)	3,052 (18.30)		12,878 (28.47)
Other	1,526 (5.35)	574 (3.44)		2,080 (4.59)
CCI Score				
0	23,217 (81.35)	13,053 (78.26)	<0.01	36,270 (80.21)
1	4,526 (15.86)	3,052 (18.30)		7,578 (16.75)
2+	796 (2.79)	574 (3.44)		1,370 (3.02)
Antihypertensive Use	17,051 (59.75)	11,374 (68.19)	<0.01	28,425 (62.86)
PSA				
<10	17,647 (61.83)	6,765 (40.56)	<0.01	24,412 (53.98)
10-20	2,570 (9.01)	2,855 (17.12)		5,425 (11.99)
20-30	558 (1.96)	2,111(12.66)		2,669 (5.90)
Missing	7,764 (27.20)	4,948 (29.67)		12,712 (28.11)
Clinical T Stage				
1	20,515 (71.88)	9,410 (56.41)	<0.01	29,925 (66.17)
2	7,320(25.64)	6,269 (37.58)		13,589 (30.05)
3	275 (1.00)	835 (5.01)		1,110 (2.45)
Missing	429 (1.50)	160 (0.95)		589 (1.30)
Gleason Score				
6	12,365 (43.32)	2,210 (13.25)	<0.01	14,575 (32.23)
7	10,638 (37.27)	6,778 (40.67)		17,416 (38.51)
8-10	1,898 (6.65)	5,755 (34.50)		7,653 (16.92)
Missing	3,638 (12.74)	1,936 (11.60)		5,574 (12.32)

ADT a Dementia

Table. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Dementia

ADT Exposure	New Diagnosis of Dementia, No. (Crude %)		Subdistribution Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	ADT Group	Non-ADT Group		
Any Dementia				
≤1 Year	336 (54.0)	875 (100)	1.00 (0.89-1.14)	.92
>1 Year	286 (46.0)	875 (100)	1.09 (0.95-1.25)	.22
Total	622 (100)	875 (100)	1.04 (0.94-1.16)	.43
Vascular Dementia				
≤1 Year	85 (55.6)	182 (100)	1.21 (0.94-1.57)	.14
>1 Year	68 (44.4)	182 (100)	1.19 (0.90-1.58)	.22
Total	153 (100)	182 (100)	1.20 (0.97-1.50)	.09
Alzheimer Disease				
≤1 Year	105 (58.4)	224 (100)	1.17 (0.93-1.49)	.17
>1 Year	75 (41.6)	224 (100)	1.03 (0.79-1.34)	.82
Total	180 (100)	224 (100)	1.11 (0.91-1.36)	.29

Abbreviation: ADT, androgen deprivation therapy.

Wyniki & Wnioski

- 1,497 men diagnosed with any dementia
 - 335 vascular dementia, 404 Alzheimer's disease, 758 other/unclassified dementia
- No association between ADT and any dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease
- Sensitivity analysis confirmed no statistically significant association in these outcomes

Zaakceptowano do publikacji JAMA

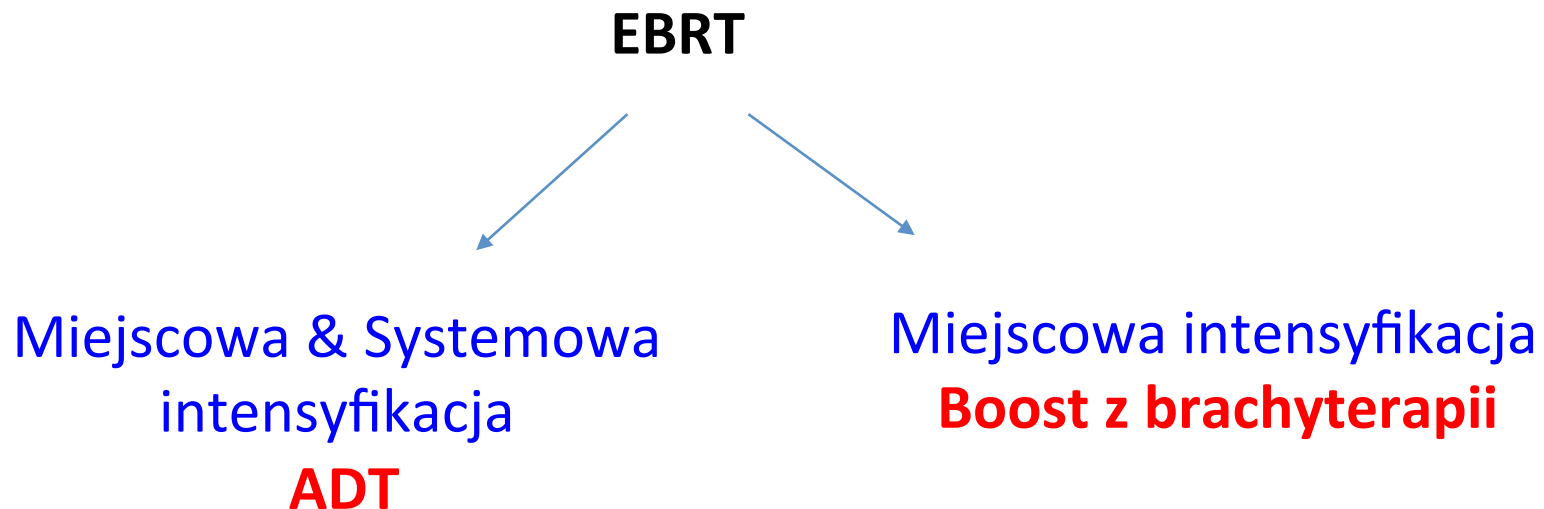
A meta-analysis of randomized trials to compare
The added benefit of a Brachytherapy boost
vs
The addition of ADT to External Beam RT
in men with intermediate and high-risk prostate cancer

William C. Jackson, Holly E. Hartman, Robert T. Dess, Payal D. Soni,
Patrick W. McLaughlin, Daniel E. Spratt

University of Michigan Department of Radiation Oncology

Wstęp

- Samodzielna radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT) jest niewystarczającym leczeniem dla wielu pacjentów średniej i wysokiej grupy ryzyka raka prostaty
- Dwie metody intensyfikacji leczenia udziałem EBRT przeszły wiele pozytywnych niezależnych badań klinicznych (RCTs):



Wstęp

- Korzyść z ADT wydaje się być niezależna od dawki EBRT
- Korzyści ADT z combo-brachy jest nieznana
 - Grupa ABS Task zgłasza pewne zastrzeżenia - niepewny wpływ
 - Potencjalny brak zysku w badaniach retrospektywnych, ale ich braki metodologiczne nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków
- Jednakże, codzienna praktyka kliniczna sugeruje, że użycie boostu z brachyterapii jest związane z pominięciem ADT dla obu grup ryzyka nowotworu gruczołu krokowego (średnie i wysokie ryzyko)
około 40% pominięcia ADT

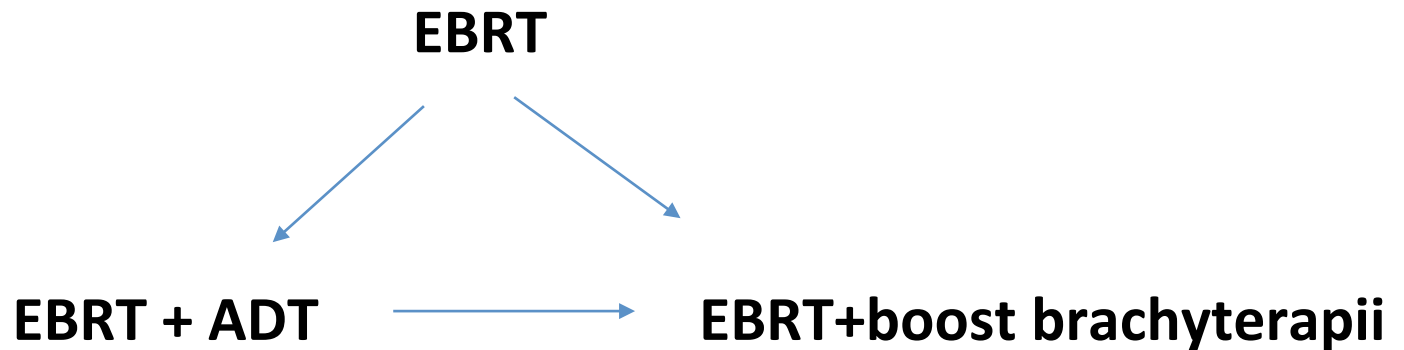
Cel

Przeprowadzenie metaanalizy w celu porównania wyników

EBRT + ADT vs. EBRT + boost z brachyterapii

dla średniego i wysokiego ryzyka nowotworu gruczołu

krokowego



Metody

- Przeprowadzono systematyczny przegląd badań III fazy RCTs EBRT+/- ADT lub EBRT +/- BT z lub bez ADT
- Włączone badania były odpowiednie w zakresie informacji o wolnych przeżyciach od wznowy biochemicznej (bRFS) i całkowitego przeżycia (OS)
- Przedstawiono analizę Bayesian dla metaanalizy ze stałymi efektami i ciągłymi wynikami. Analizy były dostosowywane do użycia i czasu trwania ADT

Wyniki

- 6 badań z udziałem 4663 mężczyzn dla porównania **EBRT +/- ADT**
- 3 badania z udziałem 718 mężczyzn dla porównania **EBRT +/- BT**
- u większości mężczyzn występowała choroba o średnim i wysokim ryzyku (84%)
- stosowanie ADT oraz czas trwania dostosowano do wszystkich analiz

Wyniki

- dodanie **ADT do EBRT** poprawiło **BRFS and OS**

BRFS HR: 0,50 (95% CI:0,43-0,57)

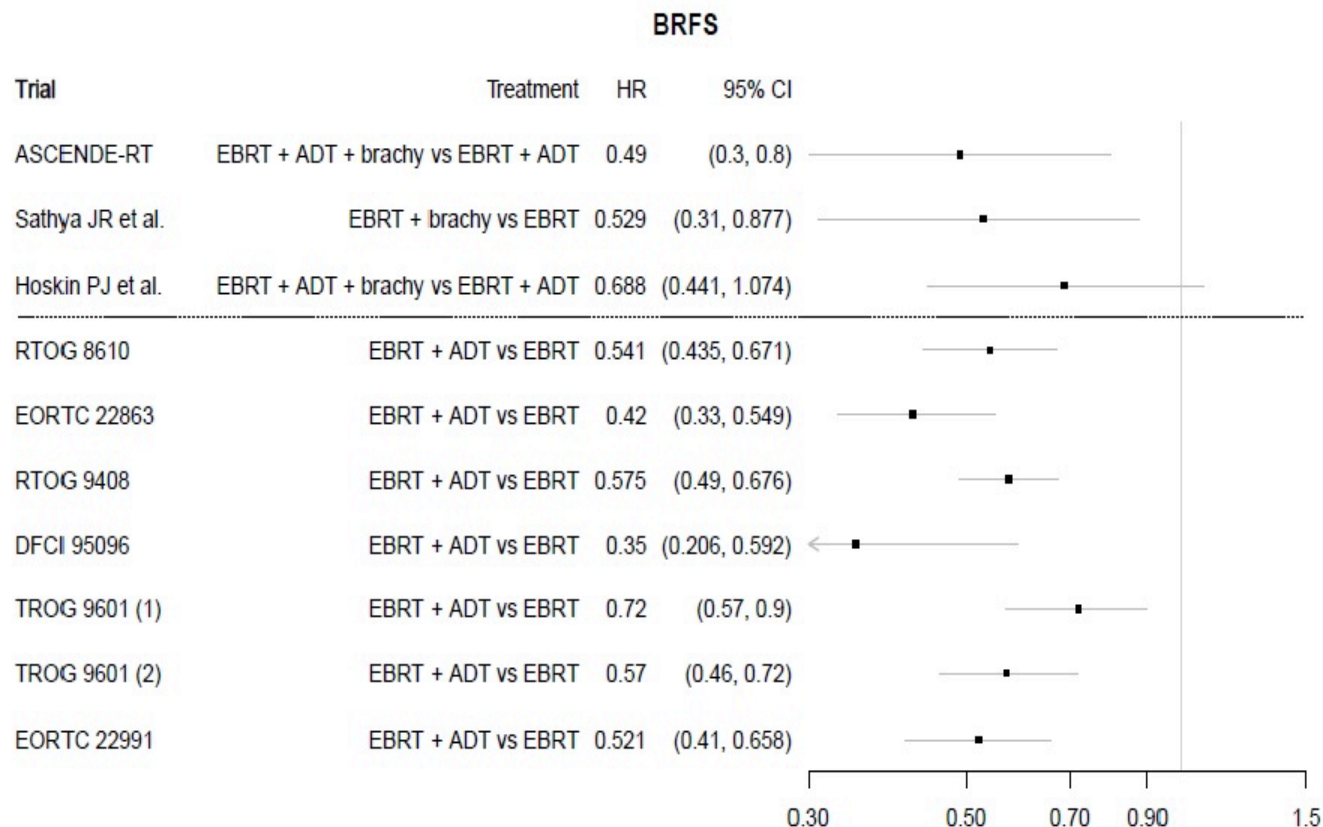
OS HR: 0,70 (95% CI:0,62-0,81)

- dodanie **BrachyBoost do EBRT** poprawiło **BRFS ale nie OS**

BRFS HR: 0,53 (95% CI:0,31-0,88)

OS HR: 0,94 (95% CI:0,70-1,27)

Biochemical Recurrence Free Survival

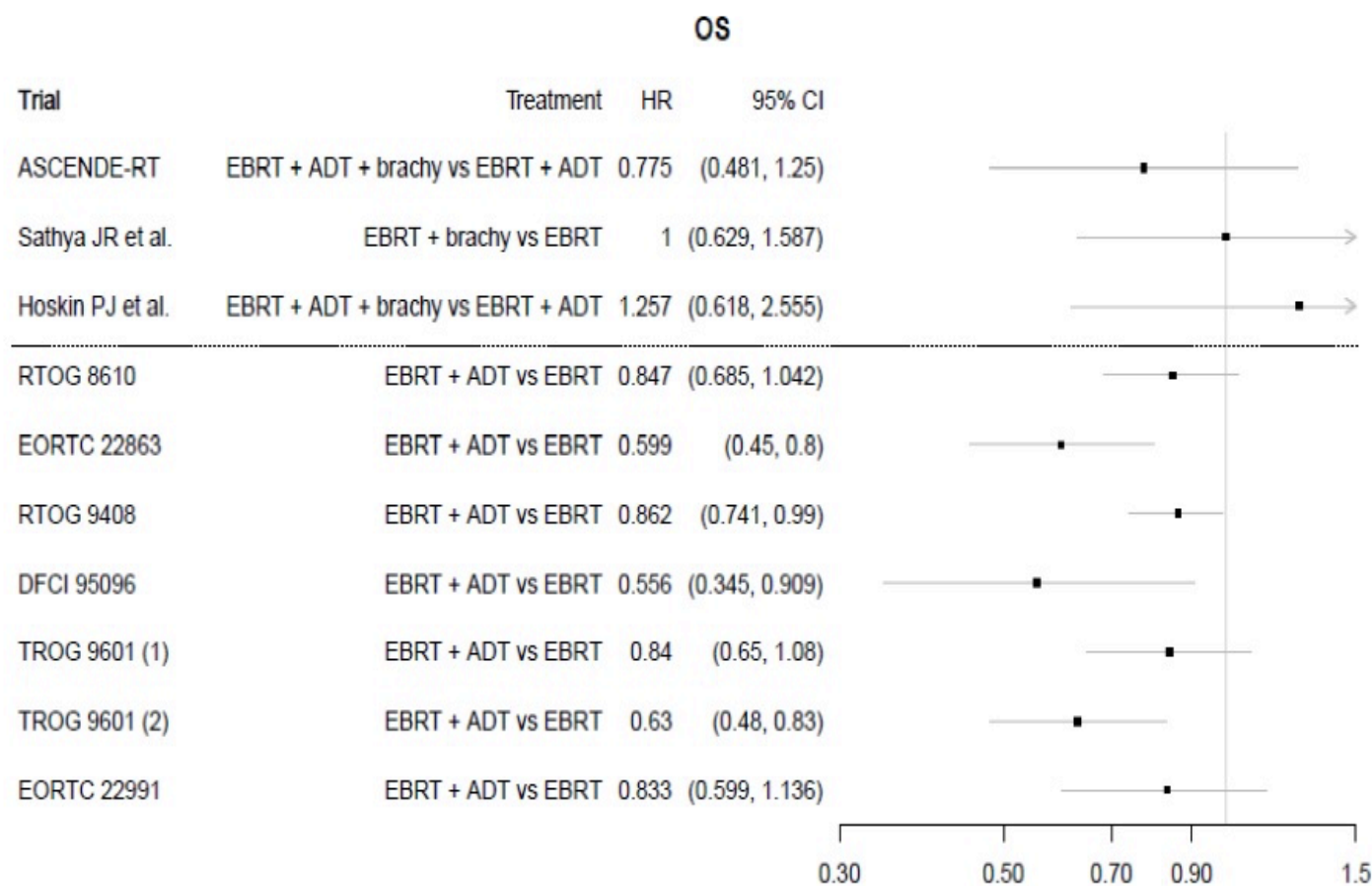


EBRT + ADT vs. EBRT + Brachy:

HR: 0.87 (95% CI: 0.64-1.18)

< 1.0 favors ADT

Overall Survival

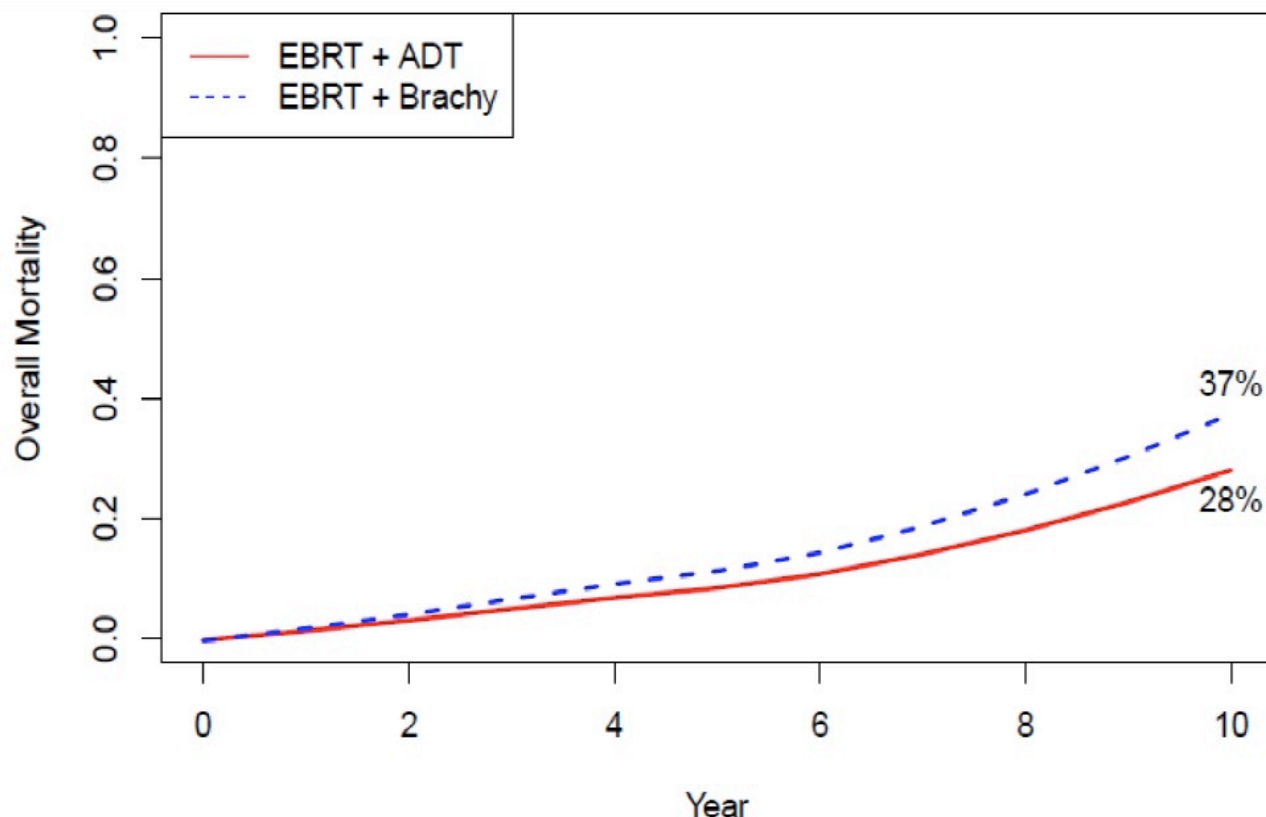


EBRT + ADT vs. EBRT + Brachy:

HR: 0.75 (95% CI: 0.54-1.04)

< 1.0 favors ADT

Estimated Cumulative Incidence of Mortality



A trial size of **1,122 men** would be needed to have 80% power to demonstrate a statistically significant difference in OS between EBRT+ ADT vs EBRT+ brachy boost

Podsumowanie

- U mężczyzn ze średnim lub wysokim ryzykiem progresji nowotworu gruczołu krokowego dodatek Brachyterapii lub ADT do EBRT poprawia bRFS
- **Odwrotnie, tylko dodatek ADT poprawia OS**
- Nasze wnioski sugerują wysokie prawdopodobieństwo, że EBRT + ADT skutkują lepszym OS w porównaniu do EBRT + Brachy
- Nie ma wystarczających dowodów popierających pominięcie ADT podczas stosowania boostu z brachyterapii u mężczyzn ze średnim lub wysokim ryzykiem zaawansowania nowotworu gruczołu krokowego

Two year outcomes of short-term potent
androgen blockade and definitive radiation for
intermediate to high risk localized prostate
cancer

Bridget Koontz, Karen Hoffman, Patrick Healy, Daniel George, Michael Harrison, Tian Zhang, W Robert Lee, William Berry, Thomas J Pugh, LuEllen Bratt, Kellie Shobe, Blair Thornburg, Donna Allen, Katie Brummer, Beth Tojong, Bridgett Hobbs, Susan Halabi, Paul Corn, and Andrew Armstrong

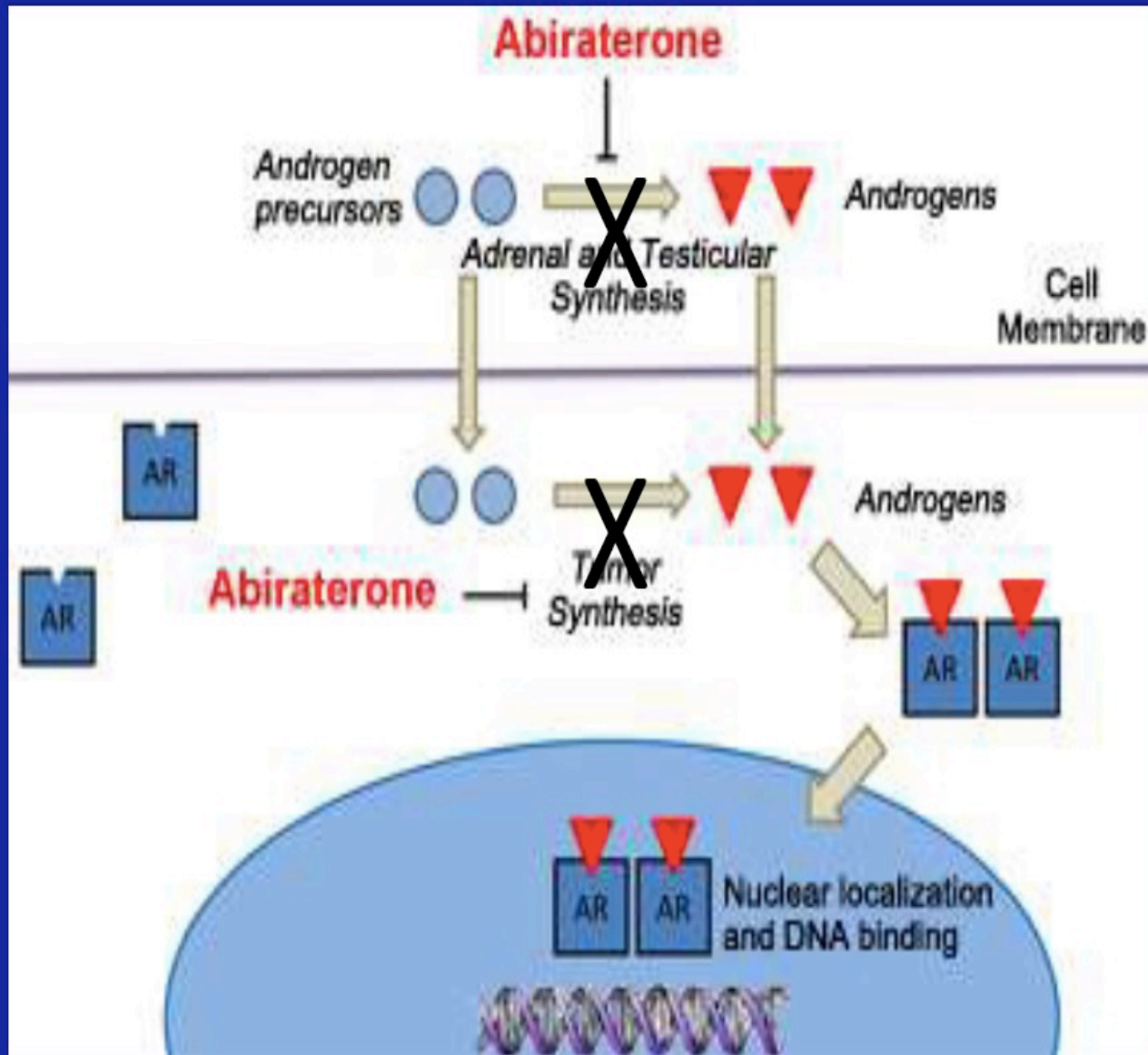
Racjonalne uzasadnienie

- RT + ADT 5 letnie BRFS od 65-85% w zależności od dawki radioterapii, długości ADT i stopnia zaawansowania nowotworu
- Długoczasowe stosowanie ADT ma poważne konsekwencje zdrowotne:
 - zaburzenia erekcji, osteoporoza, zespół metaboliczny, zmęczenie

HYPOTEZA:

Leczenie agresywnego raka prostaty, RT z ADT nowej generacji (Abirateron) przez 6 miesięcy zapewni doskonałą supresję testosteronu i kontrolę PSA

Abiraterone Acetate

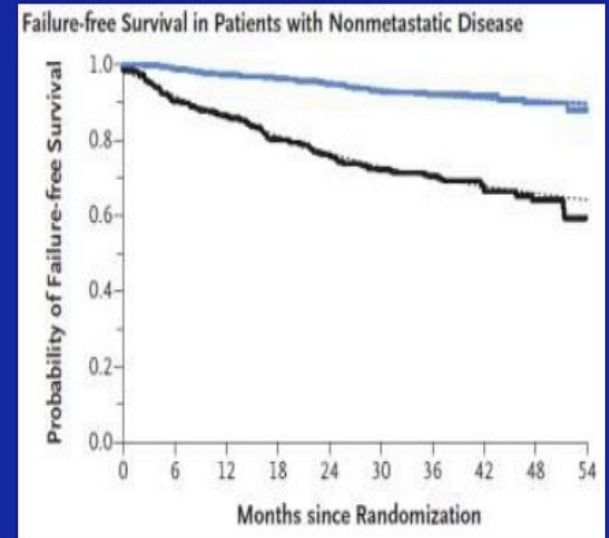


Abiraterone Acetate + Prednisone

- High Risk CSPC

- STAMPEDE

Failure-Free Survival

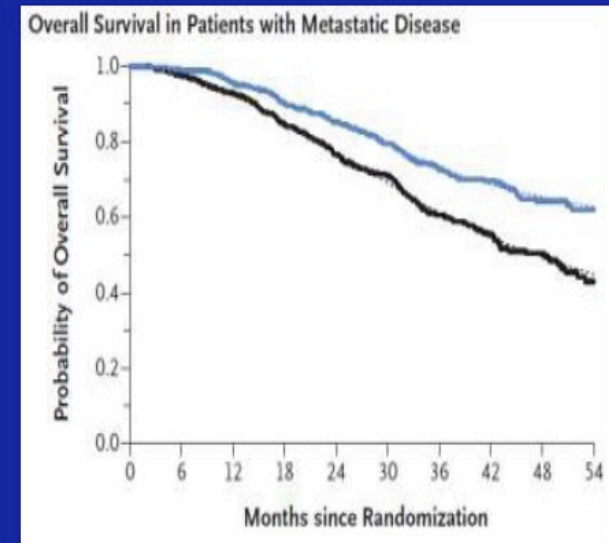


- Metastatic CSPC

- LATITUDE

- STAMPEDE

Overall Survival



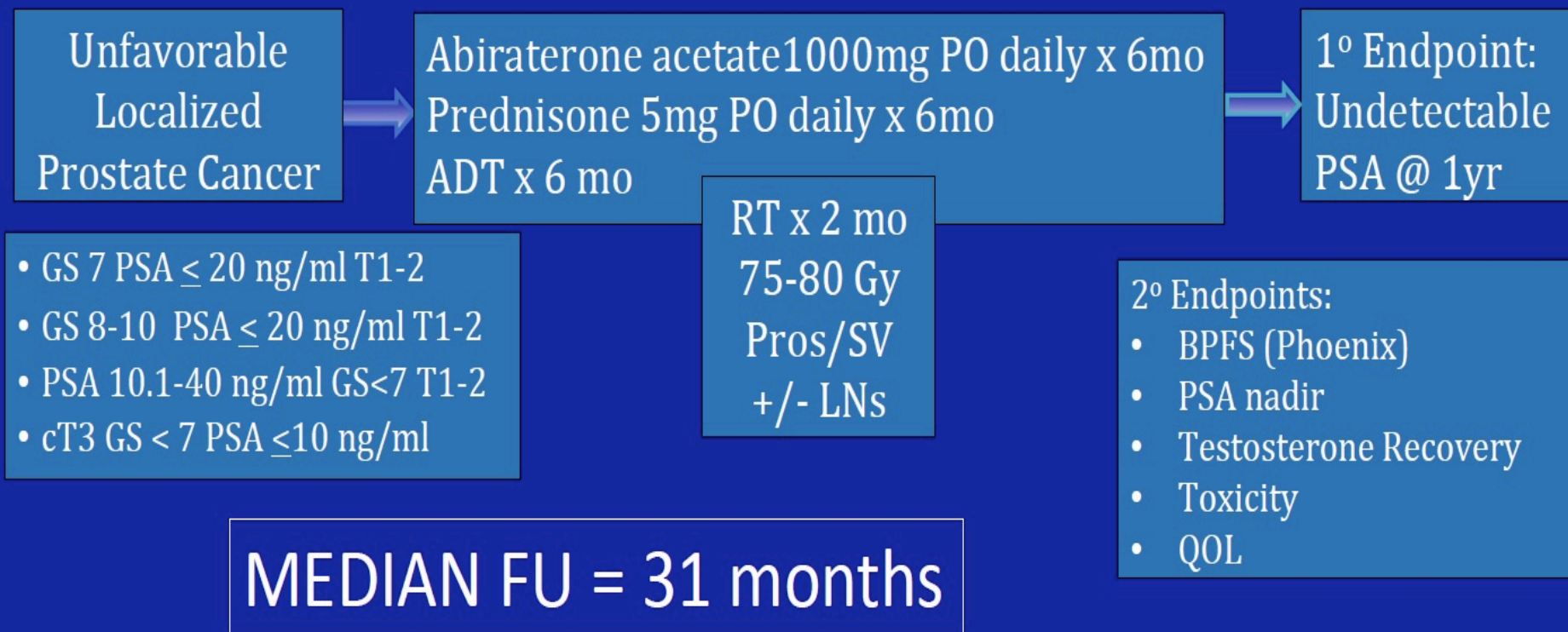
- Metastatic CRPC

- COU-AA-301 (post docetaxel)

- COU-AA-302 (chemo-naïve)

Study Design

- Phase II single arm investigator-initiated clinical trial (NCT01717053)



Analiza

- Niewykrywalne PSA zdefiniowane jako $<0,1 \text{ ng/ml}$
- BPFS użyto Phoenix def. $\text{nadir} + 2 \text{ ng/ml}$

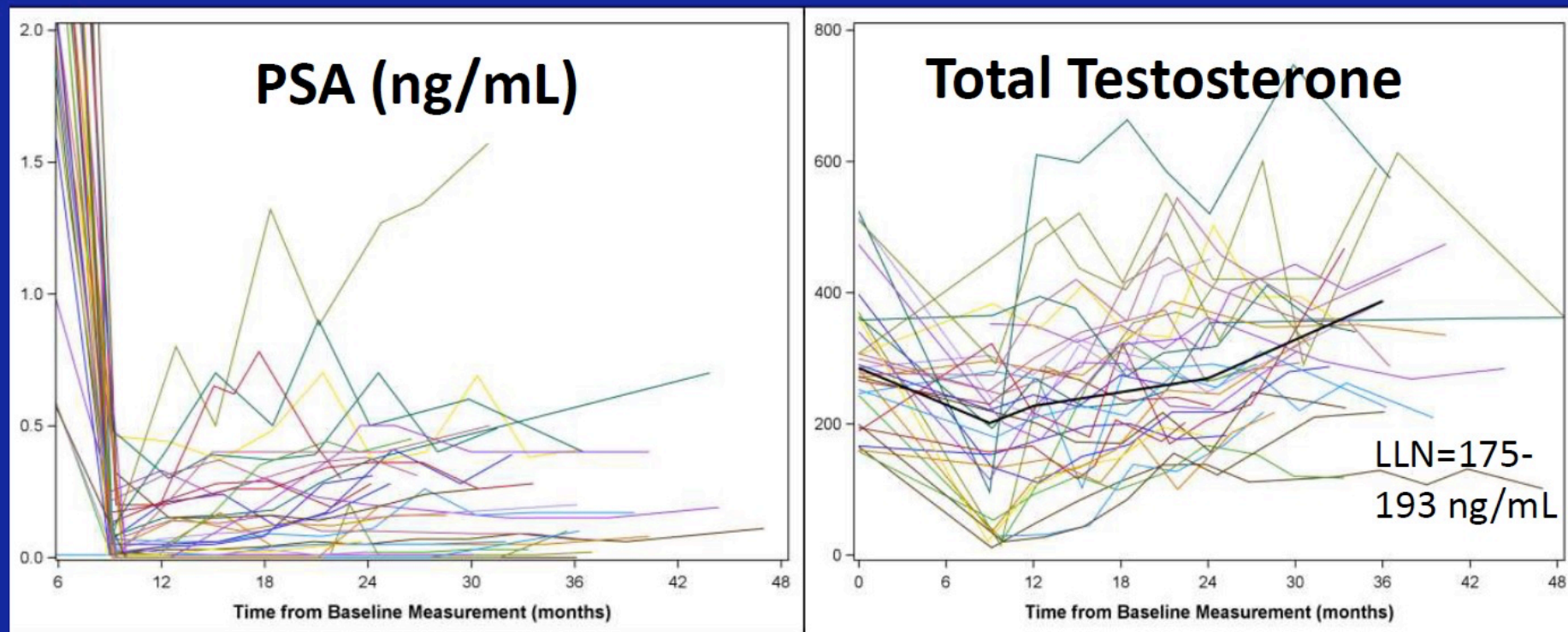
Treatment Toxicity

Toxicity (N=37, %)	Gr1	Gr2	Gr3	Gr4
ALL Related CTCAE Toxicity	12(32%)	12(32%)	12(32%)	-
LFT Elevation	13(35%)	2(5%)	-	-
Hypokalemia	5(14%)	1(3%)	1(3%)	-
Hyperglycemia	4(11%)	1(3%)	2(5%)	-
Hypertension	1(3%)	7(19%)	10(27%)	-
Fatigue	19(51%)	3(8%)	-	-
Lower GI	12(32%)	3(8%)	-	-
GU	14(38%)	4(11%)	-	-

Wyniki

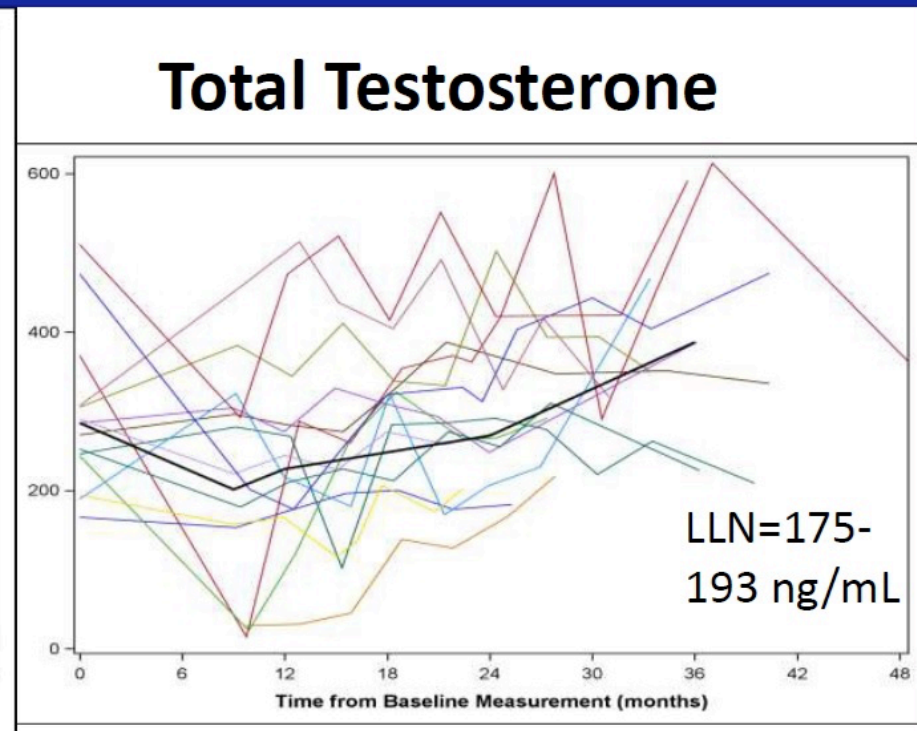
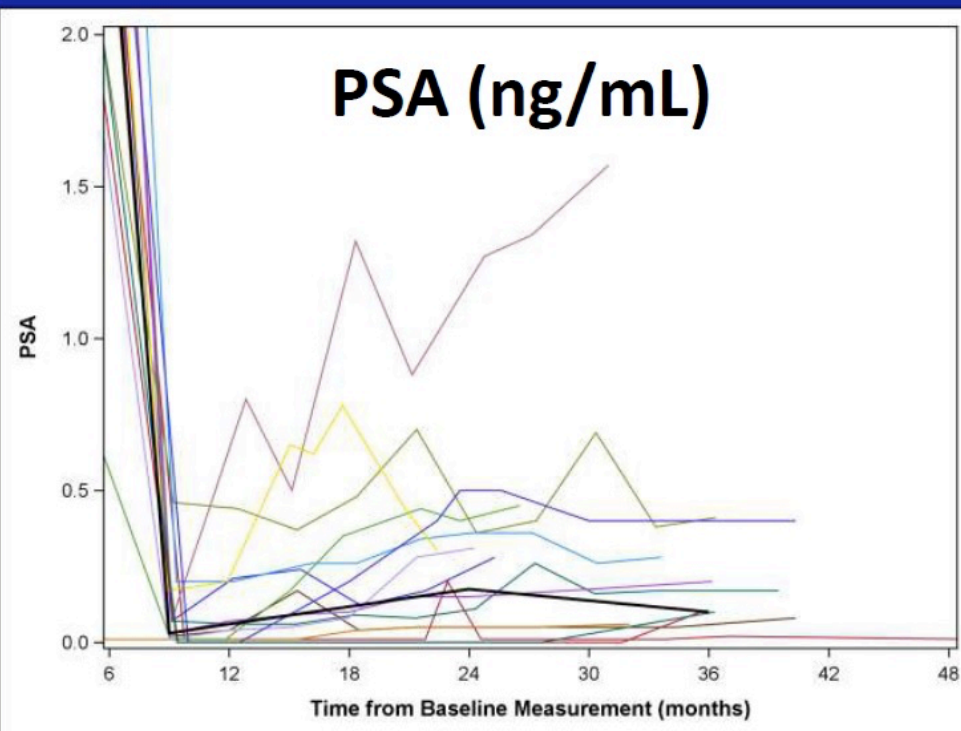
- Niewykrywalne PSA u 55% mężczyzn w ciągu 1 roku i 33% w ciągu 2 lat
 - 76% (25/33) pacjentów nadir $\leq 0,1$ ng/ml
 - Poprawa Testosteronu 64% 1 rok, 83% 2 lata, 89% 3 lata
 - U pacjentów z poprawą testosteronu:
 - 2 lata PSA $<0,5 / <1,0$ ng/ml było 84% i 96% (N=25)
 - 3 lata PSA $<0,5 / <1,0$ ng/ml było 88% i 100% (N=8)
- średni czas kontroli 31 miesięcy - u **ŻADNEGO PACJENTA** nie rozwinęła się wznowa PSA

Results



PSA and Testosterone individual patient data graph

Results – GS 8-10 patients (N=15)



PSA and Testosterone individual patient data graph

Podsumowanie

- Skojarzenie ADT z Abiraterone acetate _ prednisone oraz RT raka prostaty było dobrze tolerowane (mimo zwiększonego ryzyka nadciśnienia)
- Stosowanie przez 6 miesięcy ADT i abiraterone acetate z prednisonem pozwala osiągnąć wysoki współczynnik niewykrywalnego PSA i poprawę poziomu testosteronu w ciągu 1,5 lat od zaprzestania stosowania leków
 - Krótkotrwałe stosowanie ADT, abiraterone acetate i prednisone z RT u mężczyzn ze średnim lub wysokim ryzykiem progresji raka gruczołu krokowego zapewnia doskonałą kontrolę PSA.

Toxicity and biochemical outcomes of dose
intensified post-operative Radiation Therapy
for prostate cancer

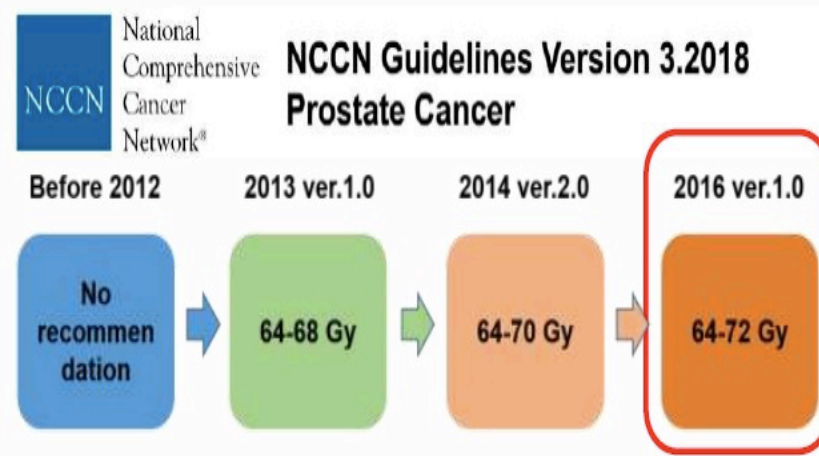
phase III RCT trial

Xin Qi, MD. Xian-Shu Gao, MD. PHD.
Department of Radiation Oncology,
Peking University First Hospital, Beijing, China

Background

- Post-prostatectomy radiation therapy (RT) improves PSA relapse-free survival.
- Dose-escalated RT offers better cancer control but also increases toxicity.
- NCCN guideline recommends 64-72 Gy for post-surgery RT.
- However, few high-level clinical evidence available for reference.

ART/SRT trials	Patients	Median dose (Gy)	5yr NED
Taylor .et	71	70 (60-78)	66%
Spiotto .et	84	70 (67.8-70)	58%
Kalapurakal .et	41	65 (60-70)	57%
Anscher .et	89	66 (54.6-70)	50%
Buskirk .et	368	64.8 (54-72.4)	46%
Stephenson .et	1540	64.8 (63-66)	37%
Chawla .et	54	64.8 (60.4-64.8)	35%
Tsien .et	57	65 (60-75)	35%
Catton .et	28	60 (54-65)	29%
King .et	38	60 (60-64)	25%



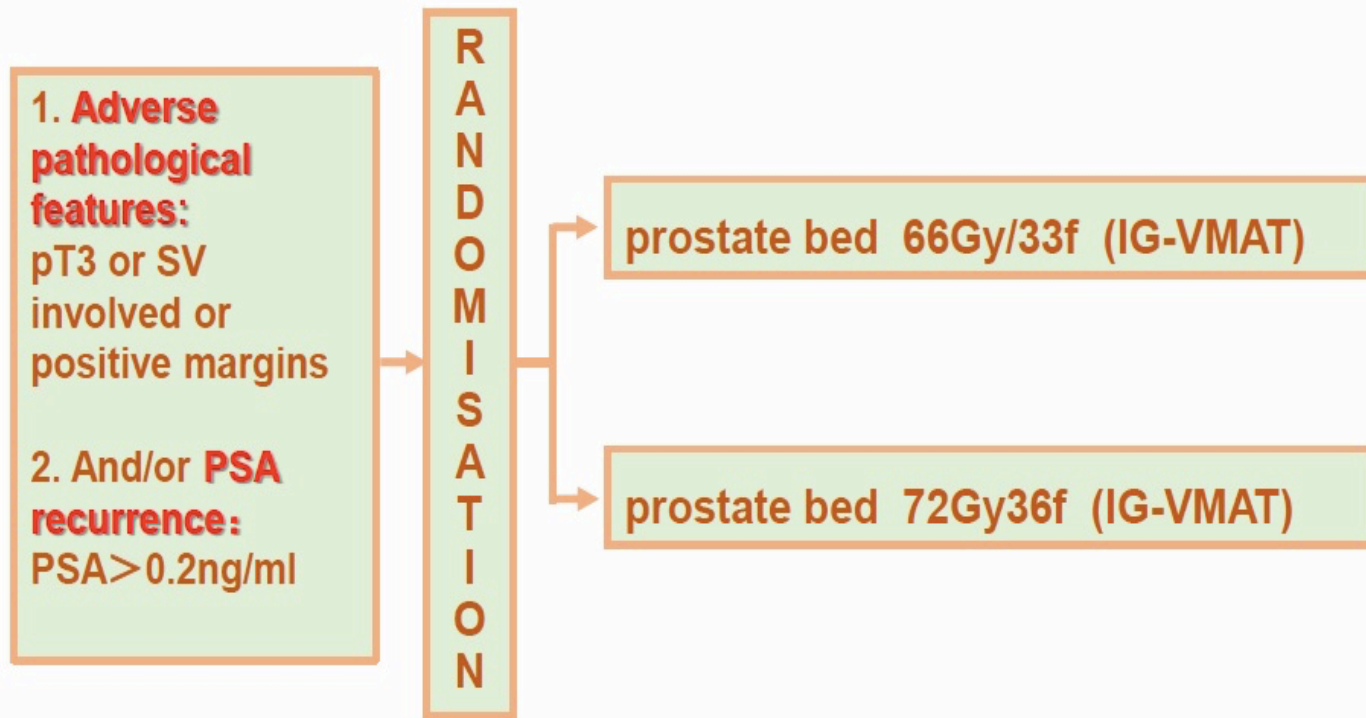
Cel

Zbadanie znaczenia wysokich i niskich dawek w radioterapii pooperacyjnej ze szczególnym naciskiem na różnice w:

- Kontroli nowotworu – przeżycia wolne od progresji biochemicznej (BPF)
- Ocenie toksyczności leczenia w zakresie GU i GI

Method

Enrolled 2011-2016.



- ≥High risk patients received **pelvic irradiation**.
- **The use of ADT was not permitted.**
- **Primary endpoint:** biochemical progression-free survival (PSA increase of 0.2 ng/ml or greater from the post-RT nadir, or the initiation of ADT).
- **Second endpoints:** acute and late GU GI toxicity.

Results

Key Patient Characteristics

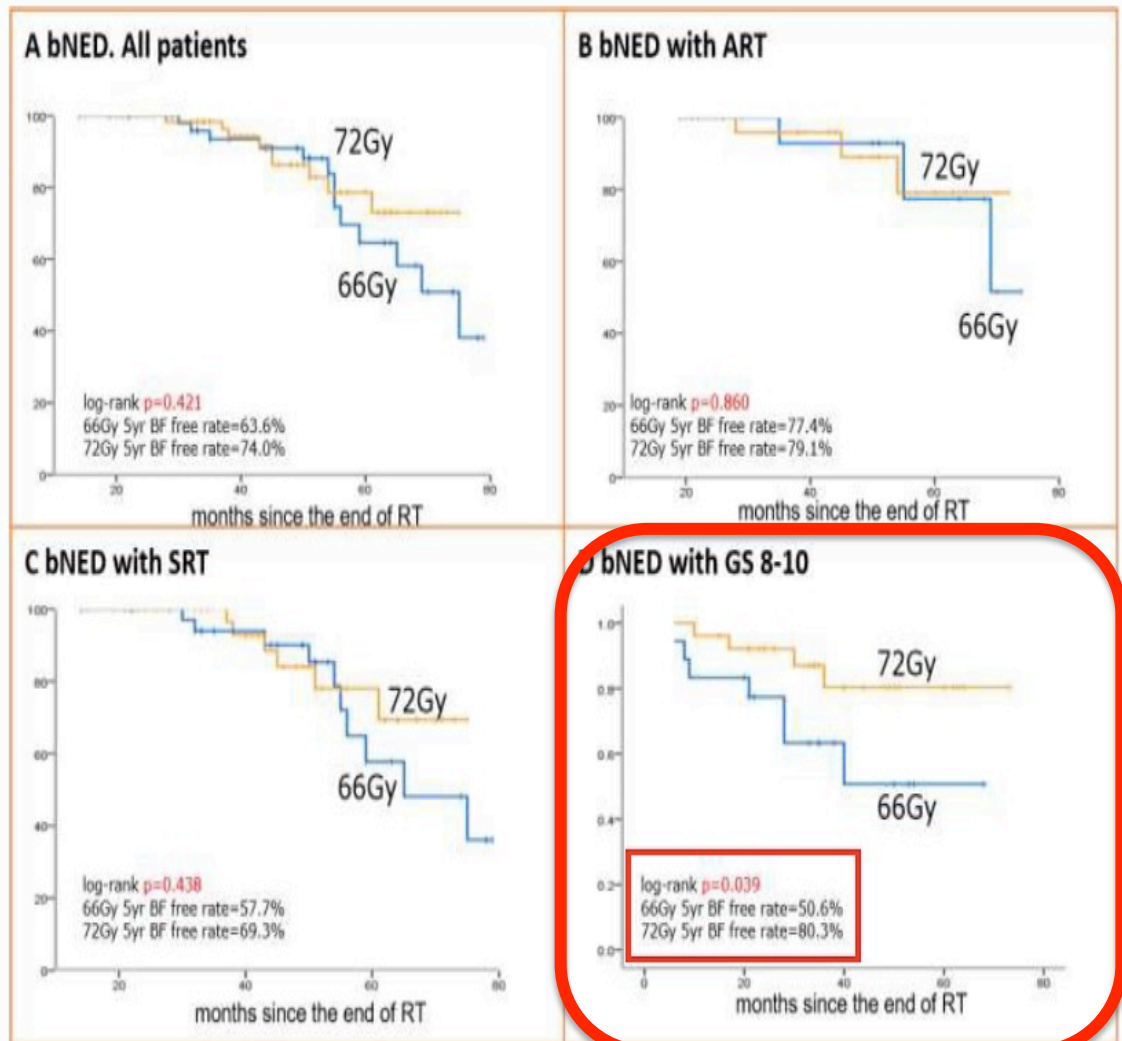
- 144 patients
 - High dose group: 73 patients
 - Low dose group: 71 patients
- ART/SRT
 - 48 (33%) received ART
 - 96 (67%) received SRT
- Pelvic RT
 - 125 (87%) received
- Follow-up and events
 - Median FU was 50 months (14-79m)
 - 22 men PSA recurrence

		No. of Patients (%)	
Characteristic		66Gy (n=71)	72Gy (n=73)
Age	Median	65	66
	Range	56-80	43-76
aRT/sRT	aRT	21 (29.6)	27 (37.0)
	sRT	50 (70.4)	46 (63.0)
Time from surgery to RT start, months (range)		9 (1-143)	8 (1-96)
Lymphadenectomy performed	No	29 (40.8)	26 (35.6)
	Obturator lymph node biopsy	37 (52.1)	39 (53.4)
	Pelvic lymph node dissection	5 (7.0)	8 (11.0)
Median PSA at random assignment, ng/mL		0.21	0.17
Follow up time, months		50 (14-79)	48 (15-79)
Resection margins	R0	37 (52.1)	26 (35.6)
	R1	34 (47.9)	47 (64.4)
pT	pT2	26 (36.6)	18 (24.7)
	pT3a	25 (35.2)	27 (37.0)
	pT3b	19 (26.8)	26 (35.6)
	pT4	1 (1.4)	2 (2.7)
GS	6	5 (7.0)	2 (2.7)
	7	41 (57.7)	41 (56.2)
	8	10 (14.1)	10 (13.7)
	9	14 (19.7)	20 (27.4)
ISUP	10	1 (1.4)	0 (0)
	1	5 (7.0)	2 (2.7)
	2	24 (33.8)	13 (17.8)
	3	16 (22.5)	28 (38.4)
	4	11 (15.5)	10 (13.7)
PSAmax	5	15 (21.1)	20 (27.4)
	≤10	18 (25.4)	13 (17.8)
	10-20	26 (36.6)	23 (31.5)
		≥20	27 (38.0)

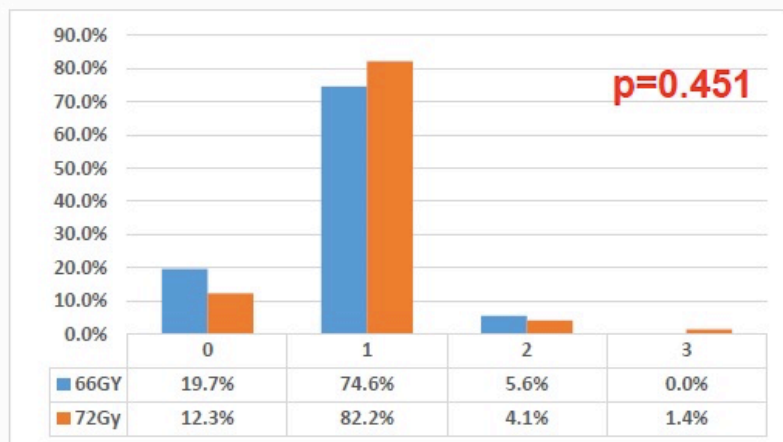
Results

Biochemical free survival

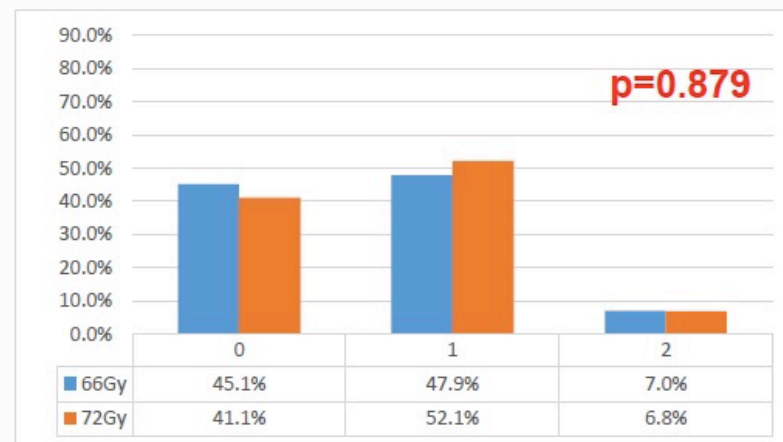
- No difference in biochemical free survival between groups
- But among the men with GS more than 7: those who received higher dose had a better biochemical control.



Wczesne Objawy Uboczne



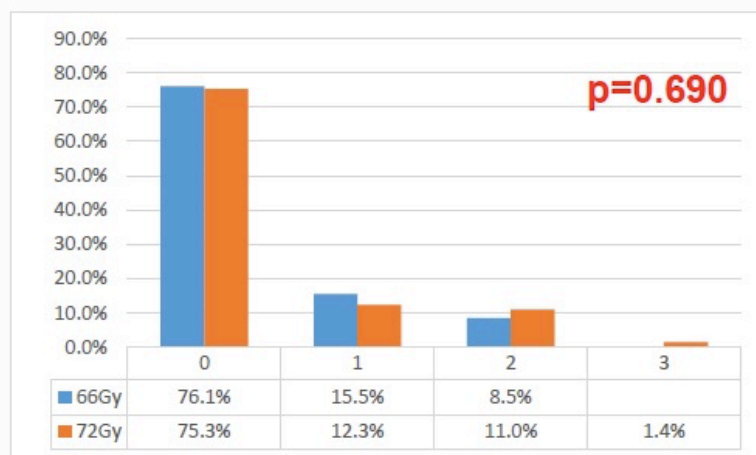
acute GU



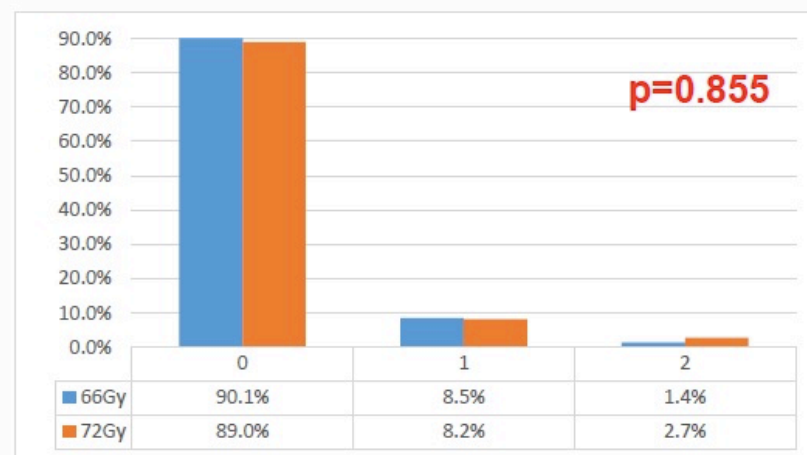
acute GI

- Similar risk of acute GU or GI toxicity was observed between treatment groups.
- Urinary frequency, nocturia, and urinary urgency were the most frequently observed acute urinary toxicities.
- Grade 3 GU toxicity was observed in one patient in 72Gy group, who experienced dysuria at the 6th week of RT, and then indwelling catheter.

Późne Objawy Uboczne



late GU



late GI

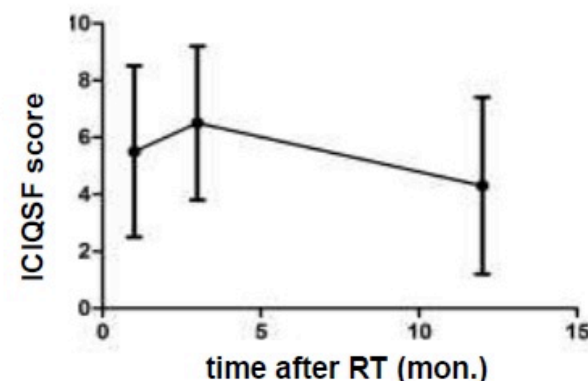
- Similar risk of late GU or GI toxicity was observed between treatment groups.
- Urethra bleeding was the most common grade 2 GU toxicities (13/14), all of which occurred 2 years after the termination pf RT.
- Said toxicities were cured with treatment.

Powrót kontroli utrzymania moczu

	Arm A (66 Gy)(n =27)	Arm B (72 Gy)(n =21)	Total (n=48)
Incontinence change from baseline to 1 year			
Continence recovery	9 (33.3%)	6 (28.6%)	15 (31.3%)
Stable incontinence	17 (63.0%)	14 (66.7%)	31 (64.6%)
Worsening incontinence	1 (3.7%)	1 (4.8%)	2 (4.2%)

Continence results at 1 yeas of patients who were incontinent at baseline

- At baseline 48 (33.3%) of patients were scored as incontinent.
- Of the 48 patients, only 2 developed more seriously incontinent 1 year after RT.
- Neither groups had obvious impact on 1-year urinary continence recovery.



Change in ICIQSF score (mean with 95% confidence intervals) from baseline to 3 months after RT, and to 1 year after RT.

Podsumowanie

- Porównanie grup pacjentów leczonych dawkami:
66 Gy v. 72 Gy - brak różnicy w kontroli biochemicznej i ryzyku wystąpienia wczesnych i późnych powikłań stopnia 2 i 3 GU/GI.
 - Trend w kierunku lepszej biochemicznej kontroli został zaobserwowany w grupie z wyższą dawką (72 Gy) u pacjentów z Gleason 8-10

Androgen Deprivation Therapy and Overall Survival for Gleason 8 vs Gleason 9-10 Prostate Cancer

David D. Yang, MD¹; Brandon A. Mahal, MD¹; Vinayak Muralidhar, MD, MSc¹; Neil E. Martin, MD, MPH²; Peter F. Orio III, DO, MS²; Kent W. Mouw, MD, PhD²; Martin T. King, MD, PhD²; Toni K. Choueiri, MD²; Quoc-Dien Trinh², MD; Karen E. Hoffman, MD, MPH, MHSc³; Daniel E. Spratt, MD⁴; Felix Y. Feng, MD⁵; Paul L. Nguyen, MD²

¹Harvard Radiation Oncology Program, ²Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center and Harvard Medical School, ³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, ⁴University of Michigan, ⁵Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, University of California San Francisco

CEL

- Dodatek terapii antyandrogenowej (ADT) do klasycznej radioterapii (EBRT) poprawia przeżycia całkowite (OS) w grupie chorych na raka prostaty z Gleason 8-10
- Hipoteza, że Gleason pattern 5 disease np. głównie guzy z Gleason 8-10 mogą być mniej wrażliwe na ADT

CEL:

Zbadać związek między stosowaniem ADT i OS dla pacjentów z rakiem stercza Gleason 8 versus Gleason 9 leczonych EBRT.

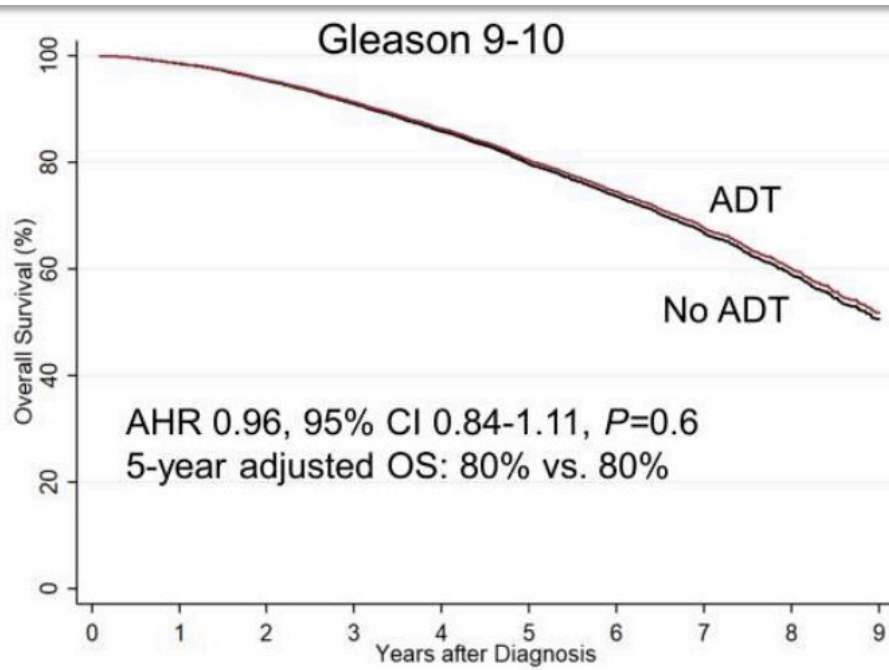
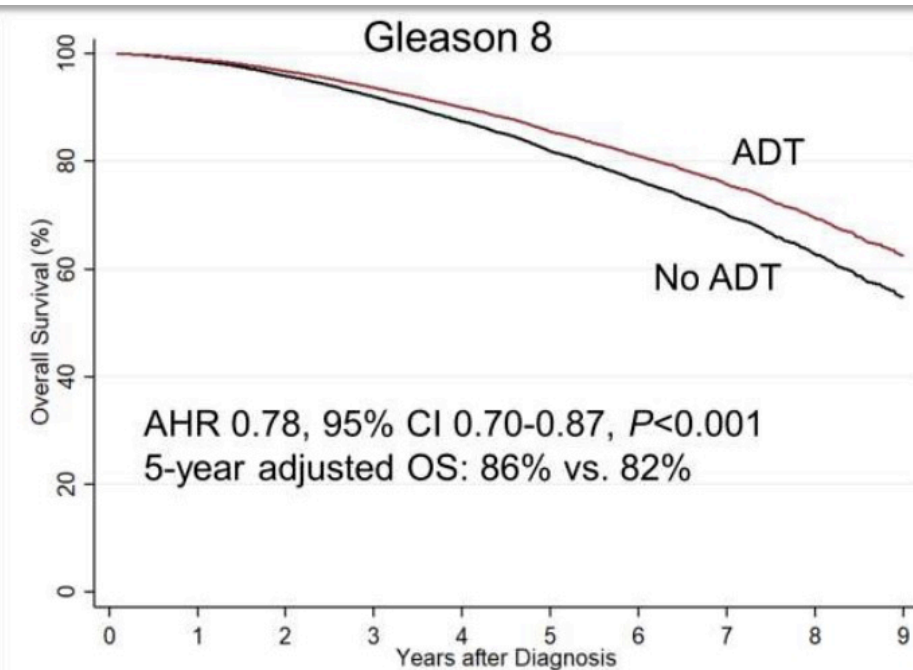
Materiał

- 20 139 pacjentów w Bazie Nowotworów zdiagnozowanych z miejscowo zaawansowanym rakiem stercza, Gleason 8-10 w latach 2004-2011.
- Pacjenci otrzymali EBRT+/- ADT jako ich wstępne leczenie
- Pacjenci z udokumentowanymi chorobami współistniejącymi lub >1 złośliwości zostali wykluczeni

Baseline cohort characteristics

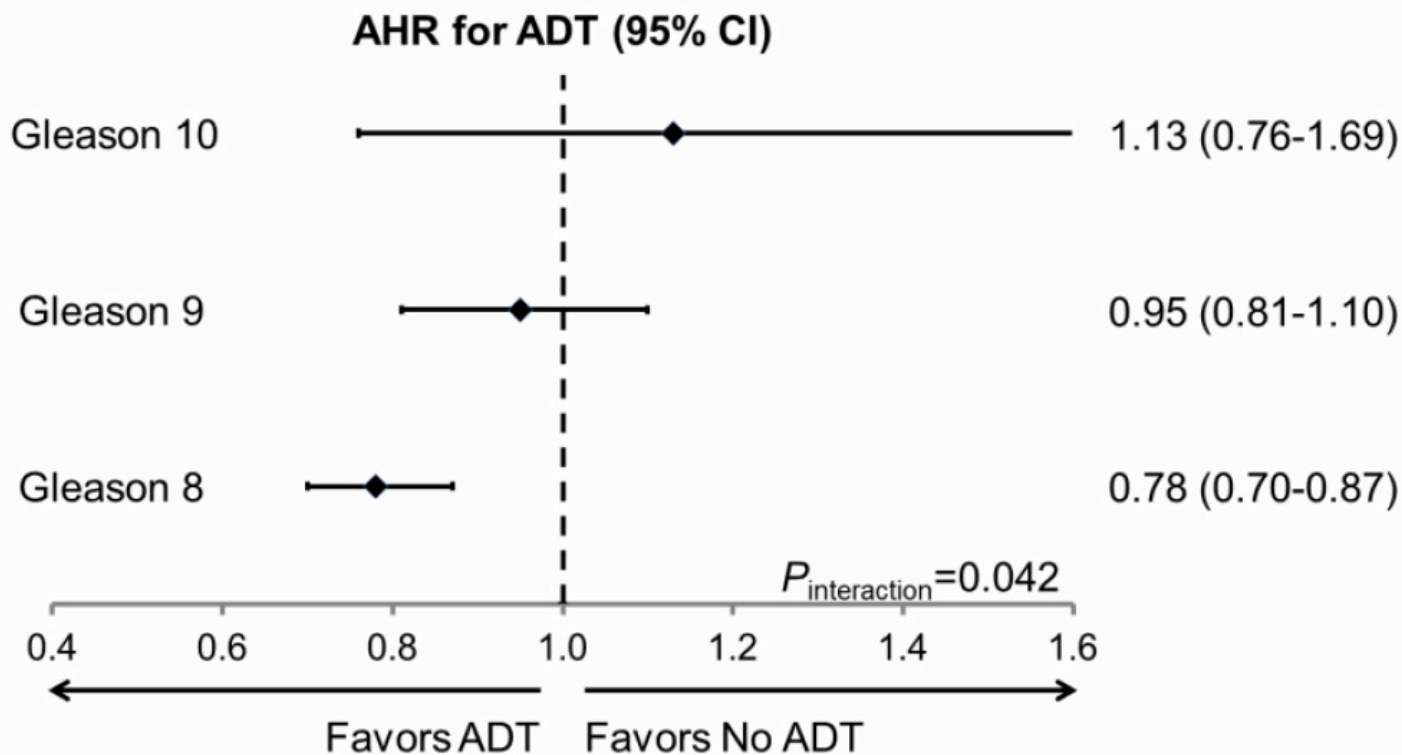
	Gleason 8, n=12,160 (60%)			Gleason 9-10, n=7,979 (40%)		
	No ADT	ADT	<i>P</i>	No ADT	ADT	<i>P</i>
	2,651 (22)	9,509 (78)		1,071 (13)	6,908 (87)	
Median age (IQR)	72 (66-77)	72 (66-77)	0.040	72 (66-77)	72 (65-77)	0.2
Race			0.3			0.003
White	2,132 (80)	7,747 (82)		863 (81)	5,785 (84)	
Black	424 (16)	1,467 (15)		183 (17)	922 (13)	
Other	95 (4)	295 (3)		25 (2)	201 (3)	
Median PSA (IQR), ng/mL	7.9 (5.3-12.9)	9.2 (5.8-18.0)	<0.001	9.1 (5.7-17.5)	9.9 (6.0-20.3)	0.004
cT stage			<0.001			<0.001
T1-T2a	1,943 (73)	5,804 (61)		665 (62)	3,310 (48)	
T2b-T2c	588 (22)	2,563 (27)		308 (29)	2,239 (32)	
T3-T4	120 (5)	1,142 (12)		98 (9)	1,359 (19)	

Zysk w przeżyciach w grupie GS 8 v. Brak zysku w grupie GS 9-10



ADT was associated with an OS benefit for Gleason 8 disease but not Gleason 9-10 disease ($P_{\text{interaction}} = 0.020$).

Zysk w przeżyciach w grupie GS 8 v. Brak zysku w grupie GS 9-10



The OS benefit of ADT decreases with an increasing Gleason score.

Podsumowanie

W przeciwieństwie do znaczącej przewagi w OS w przypadku stosowania ADT dla pacjentów z Gleason 8 nasze wyniki pokazały, że chory z rakiem Gleason 9-10 uzyskuje mniej korzyści w zakresie przeżycia z ADT i wyższy wynik Gleason jest związany z mniejszymi korzyściami.

Podsumowanie

- Należy rozważyć intensyfikację leczenia dla pacjentów z Gleason 9-10, poprzez rejestrację w badaniach klinicznych lub potencjalnie dodanie terapii ADT albo docetaxel, które wykazały skuteczność zarówno w przypadku kastracji, jak i wrażliwości na kastrację
- Dalsze szczegóły tego badania można znaleźć publikacji online w European Urology

Combination of Nivolumab Immunotherapy with Radiation Therapy (HDR-BT and IMRT) and Androgen Deprivation Therapy in Gleason 5 Prostate Cancer – H. Lee Moffit Cancer Center, PI: K. Yamoah

Comparative Effectiveness of Prostatectomy and Radiation Therapy in Gleason 9-10 Prostate Cancer

**Payal D. Soni MD¹, Spiro C. Stilianoudakis MS², Bassam Dahman PhD¹,
Michael G. Chang MD¹, Neha Vapiwala MD³, Drew Moghanaki MD, MPH¹**

¹Hunter Holmes McGuire VA Medical Center, Richmond, VA

²Virginia Commonwealth University, Richmond, VA

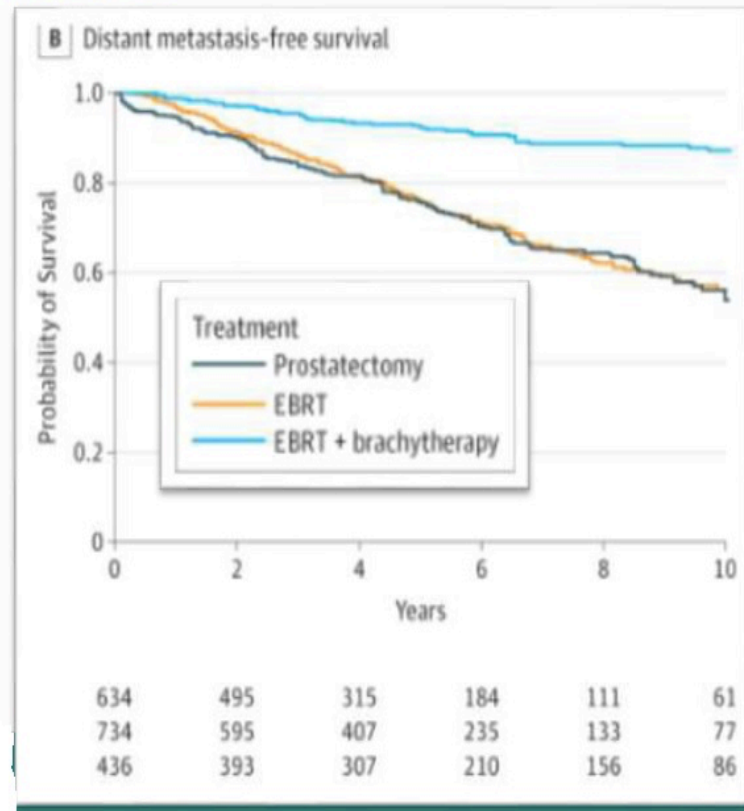
³Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Background

Gleason Score 9-10 is **AGGRESSIVE**

Prostatectomy is gaining popularity for GS 9-10 disease

Recently, Kishan et al reported a metastasis free survival benefit to extremely dose-escalated radiation over surgery



Veterans Health Administration

140 VA Medical Centers across the United States, rural and urban

- **17,000 Prostate Ca diagnoses each year**
- **High proportion of minorities and lower socioeconomic status**
- **40 VAMCs offer radiation, with 8-10 offering brachy**

Single payer, equal access system

- **Single electronic medical record**
- **Long term PSA history**
- **Complete pharmacy history with medication dispense dates**
- **Robust follow up, even when Veterans move**



Study Cohort

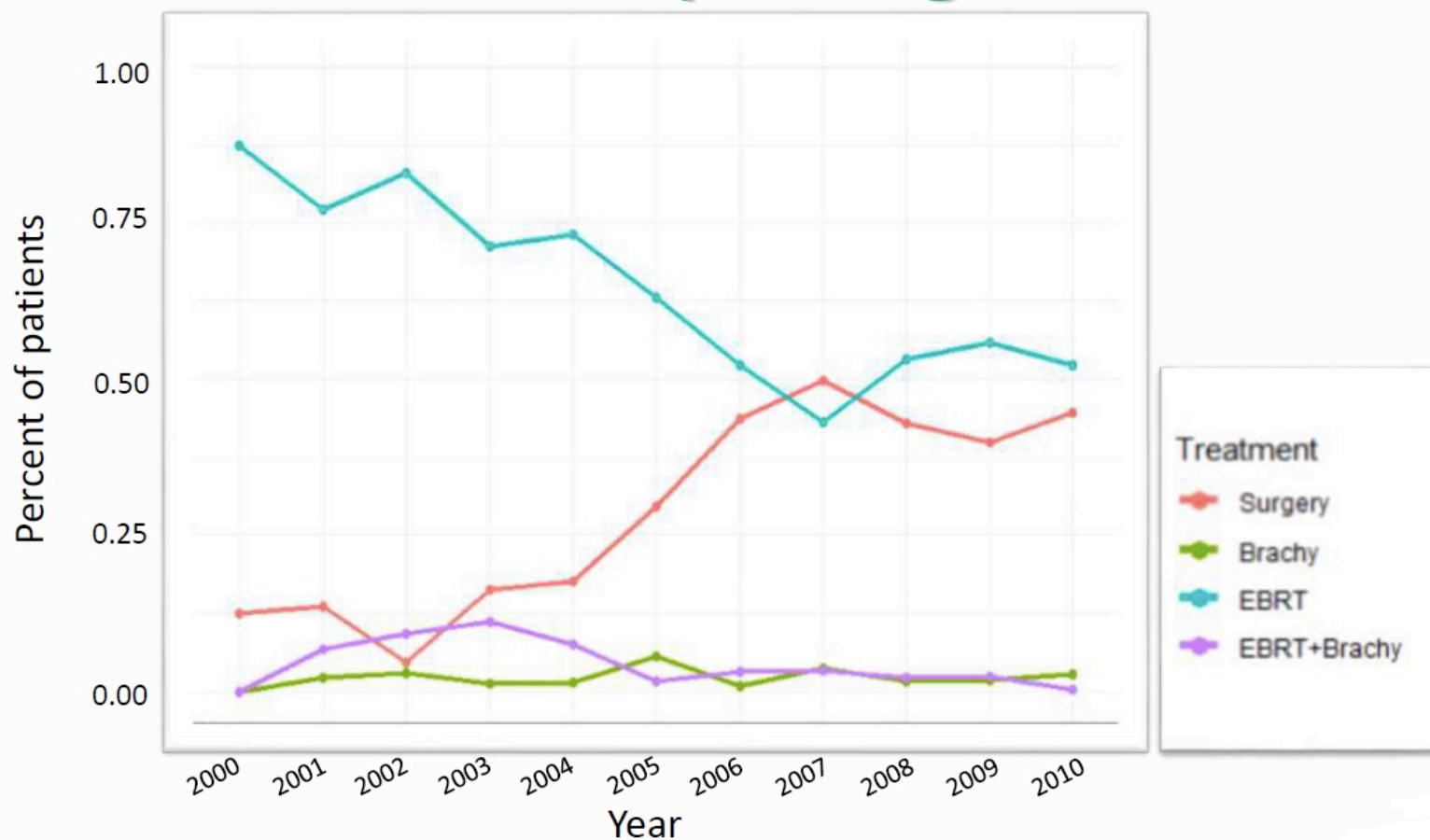
183,516 prostate cancer patients in VA Central Cancer Registry 2000-10

7,661 with Gleason 9-10 (per biopsy), non-metastatic

Excluded: Not treated within VA, missing baseline PSA

Final Cohort: 1,695 patients

Use of Prostatectomy Rising for GS 9-10 in VA



Definicja Niepowodzenia

Wznowa biochemiczna

- $\text{PSA} \geq 0.2$ po operacji
- Nadir + 2 po radioterapii

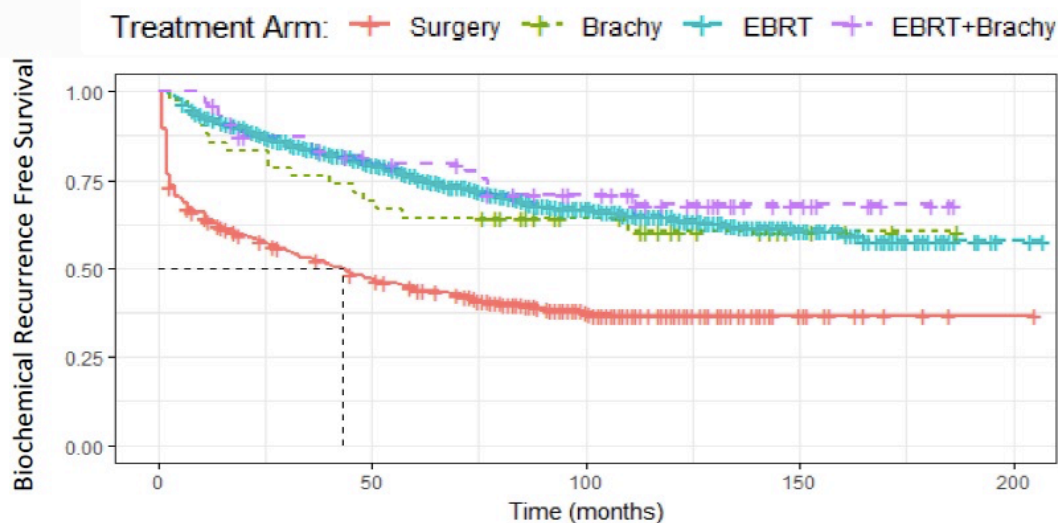
Przerzuty

- Kody ICD-9 i 10

Ratująca terapia systemowa

- ADT lub chemioterapia po wznowie biochemicznej

Biochemical Recurrence Free Survival

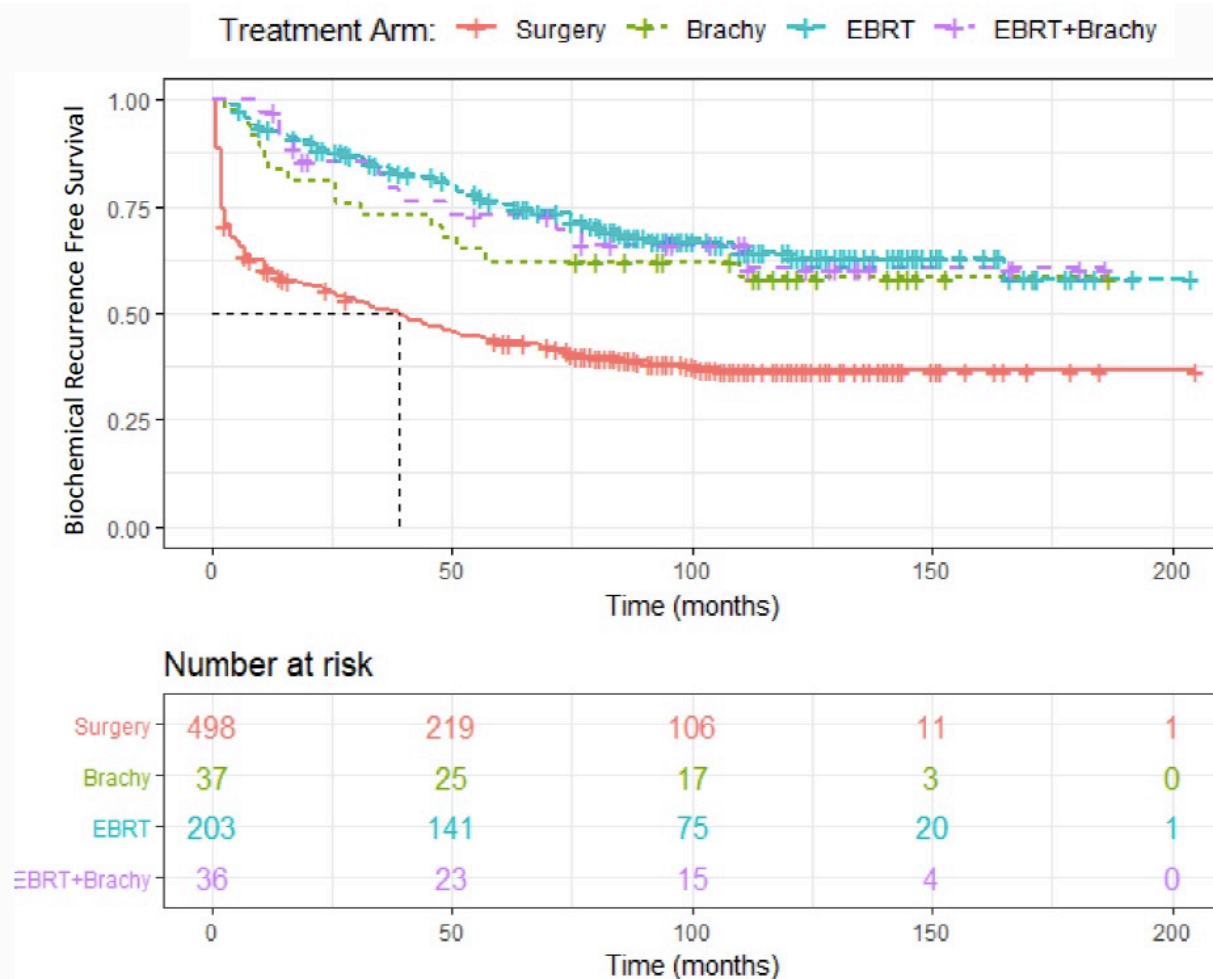


Multivariable Analysis		
Parameter	Hazard Ratio**	P
Surgery	--	--
EBRT	0.31	<0.001
EBRT+Brachy	0.27	<0.001
Brachy	0.51	0.009

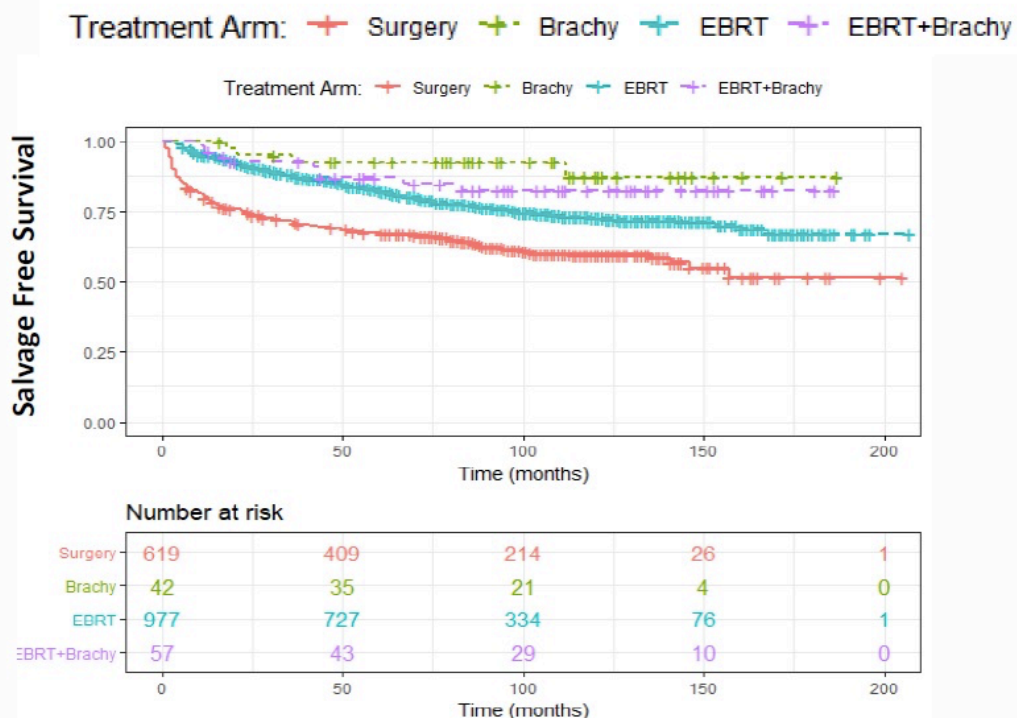
**Adjusted for Age, Gleason Score, T Stage
Race, PSA, BMI

Biochemical Recurrence Free Survival

Treated w/o ADT



More Salvage ADT/Chemo after Prostatectomy



Multivariable Analysis

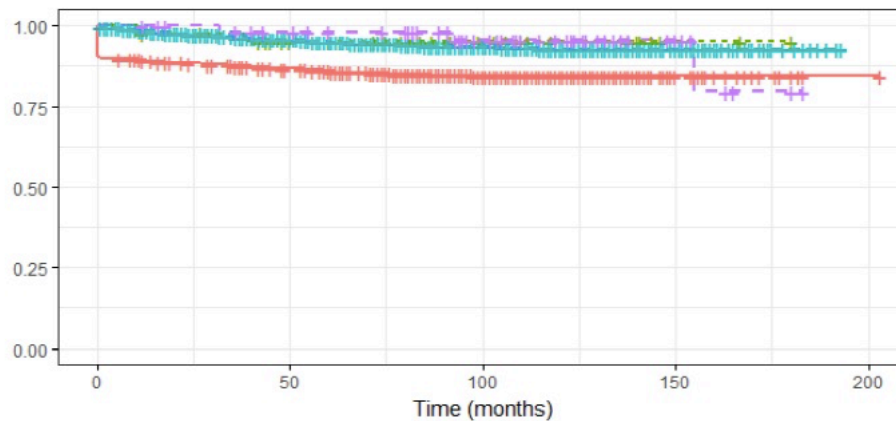
Parameter	Hazard Ratio**	P
Surgery	--	--
EBRT	0.44	<0.001
EBRT+Brachy	0.30	<0.001
Brachy	0.22	0.003

**Adjusted for Age, Gleason Score, T Stage
Race, PSA, BMI

More Metastases after Prostatectomy

Treatment Arm: + Surgery + Brachy + EBRT + EBRT+Brachy

Treatment Arm: + Surgery + Brachy + EBRT + EBRT+Brachy



Number at risk

	0	50	100	150	200
Surgery	619	504	257	22	1
Brachy	42	34	15	2	0
EBRT	977	746	315	63	0
EBRT+Brachy	57	48	31	9	0

Multivariable Analysis

Parameter	Hazard Ratio**	P
Surgery	--	--
EBRT	0.27	<0.001
EBRT+Brachy	0.28	0.032
Brachy	0.37	0.171

**Adjusted for Age, Gleason Score, T Stage
Race, PSA, BMI

Podsumowanie

Stosowanie operacji wzrasta w ostatnim czasie dla Gleason 9-10.

Prostatektomia była związana z wyższym prawdopodobieństwem:

- Niepowodzenia biochemicznego
- Przerzutów Odległych
- Stosowania Ratującej terapii systemowej.

W tym kontekście Koszty, konsekwencje i ciężar operacji dla pacjentów z rakiem prostaty Gleason 9-10 wymagają dalszych badań.

Timing of Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer Patients After Radiation: Planned Combined Analysis of Two Randomized Phase 3 Trials (Abstract 303)

Andrew Loblaw on behalf of TOAD & ELAAT Investigators
Professor

Department of Radiation Oncology
Institute of Health Policy, Management and Evaluation
University of Toronto

VOLUME 25 • NUMBER 12 • APRIL 20 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Initial Hormonal Management of Androgen-Sensitive Metastatic, Recurrent, or Progressive Prostate Cancer: 2006 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline

D. Andrew Loblaw, Katherine S. Virgo, Robert Nam, Mark R. Somerfield, Edgar Ben-Josef, David S. Mendelson, Richard Middleton, Stewart A. Sharp, Thomas J. Smith, James Talcott, Maryellen Taplin, Nicholas J. Vogelzang, James L. Wade III, Charles L. Bennett, and Howard I. Scher

Recommendations

Bilateral orchiectomy or luteinizing hormone–releasing hormone agonists are recommended initial androgen-deprivation treatments (ADTs). Nonsteroidal antiandrogen monotherapy merits discussion as an alternative; steroidal antiandrogen monotherapy should not be offered. Combined androgen blockade should be considered. In metastatic or progressive PCa, immediate versus symptom-onset institution of ADT results in a moderate decrease (17%) in relative risk (RR) for PCa-specific mortality, a moderate increase (15%) in RR for non-PCa-specific mortality, and no overall survival advantage. Therefore, the Panel cannot make a strong recommendation for early ADT initiation. Prostate-specific antigen (PSA) kinetics and other metrics allow identification of populations at high risk for PCa-specific and overall mortality. Further studies must be completed to assess whether patients with adverse prognostic factors gain a survival advantage from immediate ADT. For patients electing to wait until symptoms for ADT, regular monitoring visits are indicated. For patients with recurrence, clinical trials should be considered if available. Currently, data are insufficient to support use of intermittent androgen blockade outside clinical trials.

RCTs Timing of ADT Post Radical RT

TROG Timing of Androgen Deprivation (TOAD)

OCOG Early vs Late Androgen Ablation Therapy (ELAAT)

Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial

Gillian M Duchesne, Henry H Woo, Julie K Bassett, Steven J Bowe, Catherine D'Este, Mark Frydenberg, Madeleine King, Leo Ledwich, Andrew Loblaw, Shawn Malone, Jeremy Millar, Roger Milne, Rosemary G Smith, Nigel Spry, Martin Stockler, Rodney A Syme*, Keen Hun Tai, Sandra Turner

Key Eligibility

Inclusion

- Group 1: Relapsed after primary RT (ASTRO/Phoenix) or >0.2 if postop RT
- Group 2: incurable disease (PADT)

Exclusion

- PSADT < 3 mo
- > 12 mo ADT previously
- < 12 mo since ADT
- M1

Lancet Oncol Jun 2016; 17(6): 727–37

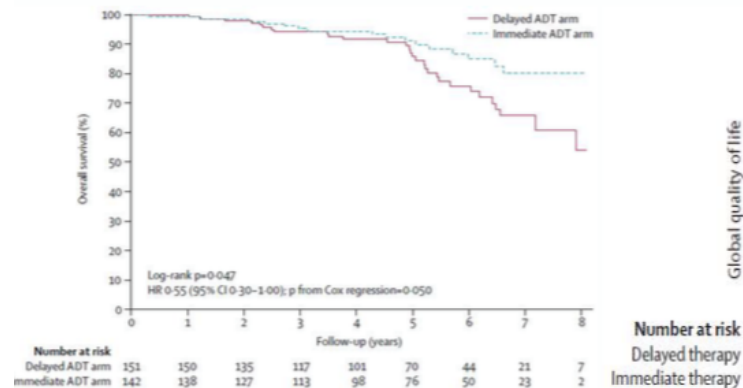
Triggers for Treatment (Delayed)

Group 1:

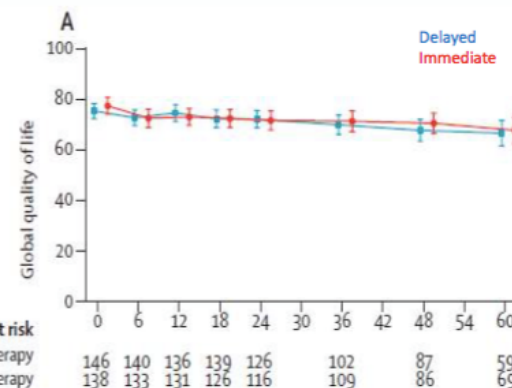
- PSADT < 6 mo
- Symptoms of recurrence
- M1

TOAD Outcomes

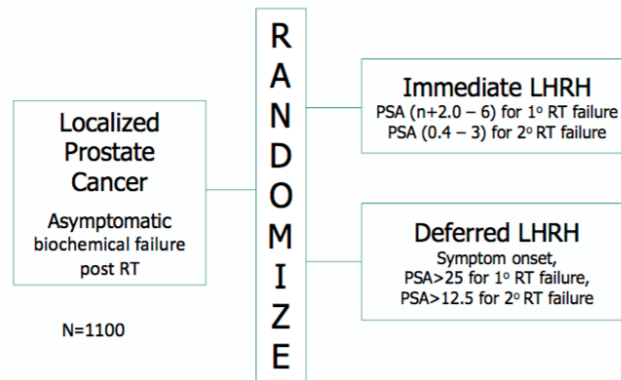
Overall Survival



Quality of Life

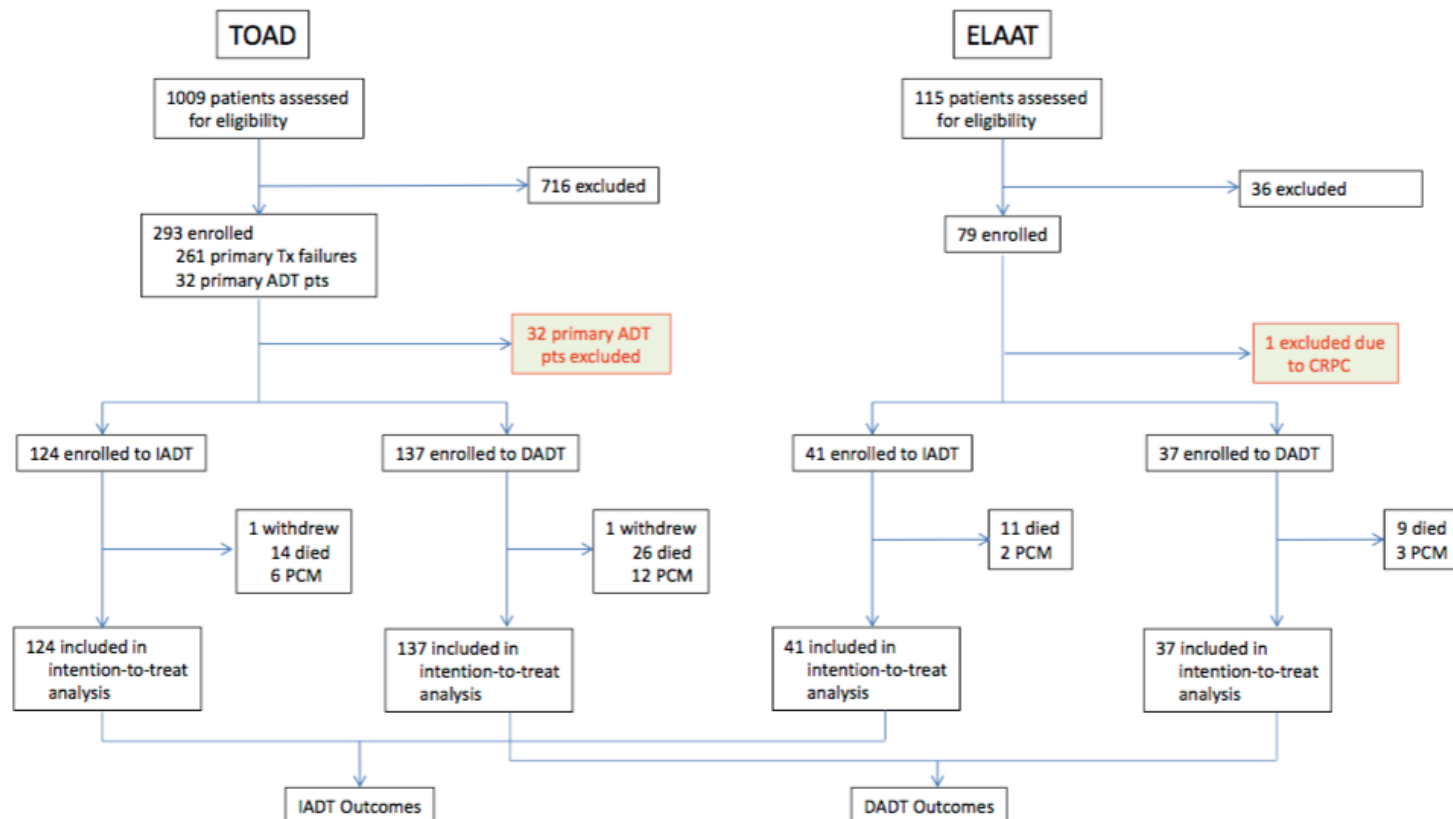


ELAAT Study Schema



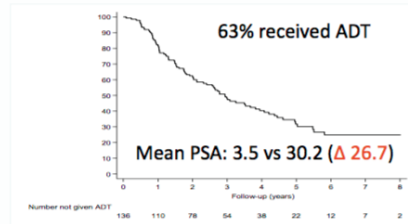
Outcomes

- Time to CRPC (1°)
- Cause specific survival
- Overall survival
- Quality of Life
- Complications of Advanced Malignancy
- Bone Fractures



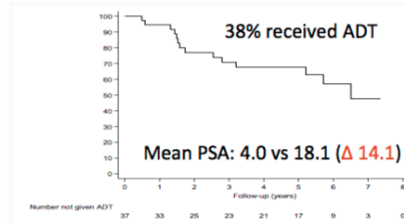
Time to ADT (Delayed ADT Arms)

TOAD



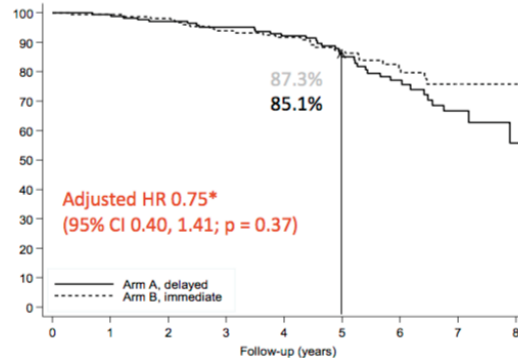
Median TTADT
1.57 years

ELAAT



Median TTADT
1.65 years

Overall Survival



Median follow-up
5.0 years for both
trials

*Cox model adjusted for
PSA doubling time,
relapse free interval,
clustered by site

		Immediate	Delayed	Adjusted HR (95% CI)	Adjusted Survival Time Ratio (95% CI)
CSM	Overall	32%	43%	0.56 (0.22, 1.41)	
Local Prog	Overall	8.5%	16%		1.97 (1.28, 3.04) ($p = 0.002$)
	TOAD	9.8%	18%		
	ELAAT	4.9%	8.1%		
Dist Prog	Overall	19%	27%		1.28 (1.04, 1.58) ($p = 0.02$)
	TOAD	20%	30%		
	ELAAT	15%	16%		
CRPC	Overall	30%	24%	1.24 (0.91, 1.69)	