



Duration of androgen deprivation therapy with postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of long-course versus short-course androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised trial

La **recidiva bioquímica** tras prostatectomía radical es una situación clínica frecuente en el cáncer de próstata. La radioterapia postoperatoria, especialmente de rescate precoz, es el tratamiento de elección.

En cuanto a la **hormonoterapia de deprivación androgénica** (ADT), mejora el control tumoral pero su **duración óptima** asociada a la radioterapia postoperatoria no estaba claramente definida.

¿Qué aporta RADICALS-HD?

Es el primer ensayo fase III que **compara directamente dos tiempos de duración de ADT (6 vs 24 meses)** en combinación con radioterapia postoperatoria en la recidiva bioquímica.

Material y Métodos

- **Ensayo fase III**, multicéntrico, internacional, abierto y aleatorizado.
- Se han incluido entre 2008 y 2015, 1523 pacientes con adenocarcinoma de próstata tratados con prostatectomía radical y que han presentado una recidiva bioquímica posterior: PSA <5 ng/ml y sin enfermedad metastásica.
-

Brazos de aleatorización

Radioterapia adyuvante o de rescate precoz **MÁS**

- **ADT corta:** 6 meses + RT postoperatoria (n=761)
- **ADT larga:** 24 meses + RT postoperatoria (n=762)

Objetivo principal: **supervivencia libre de metástasis.**

Resultados

La edad media de los pacientes es de 65 años y la gran mayoría son de riesgo intermedio-alto.

La aleatorización a 6 vs 24ms ha sido prácticamente 1:1 y parecido también la radioterapia adyuvante y de rescate, siendo esta última opción algo más frecuente con un 57% vs 43%.

En el 79% de los casos el esquema de RT planificado ha sido 66Gy en 33 fracciones y en el 85% el campo de tratamiento ha sido el lecho de prostatectomía.

La mediana de seguimiento ha sido de 9 años.

	Short-course ADT (n=761)	Long-course ADT (n=762)	All (n=1523)
Age, years	65 (60-69)	65 (61-69)	65 (60-69)
PSA at randomisation, ng/ml	0.22 (0.10-0.50)	0.24 (0.10-0.50)	0.23 (0.10-0.50)

Gleason score			
<7	61 (8%)	53 (7%)	114 (7%)
3 + 4	263 (35%)	267 (35%)	530 (35%)
4 + 3	220 (29%)	223 (29%)	443 (29%)
>7	215 (29%)	219 (29%)	434 (29%)
Missing	2	0	2
T stage			
1-2	206 (28%)	215 (28%)	421 (28%)
3a	327 (43%)	309 (41%)	636 (42%)
3b-c	215 (28%)	220 (29%)	435 (29%)
4	11 (1%)	15 (2%)	26 (2%)
Missing	2	3	5
Lymph node involvement			
Node negative	441 (58%)	429 (56%)	870 (57%)
Node positive	63 (8%)	66 (9%)	129 (8%)
No dissection	257 (34%)	267 (35%)	524 (34%)
Positive margins			
Absent	281 (37%)	278 (36%)	559 (37%)
Present	480 (63%)	484 (64%)	964 (63%)
CAPRA-S score			
Low (0-2)	57 (8%)	64 (8%)	121 (8%)
Intermediate (3-5)	315 (41%)	296 (39%)	611 (40%)
High (≥6)	388 (51%)	397 (52%)	785 (52%)
Missing	1	5	6
Country			
UK	515 (68%)	530 (70%)	1045 (69%)
Canada	210 (28%)	202 (27%)	412 (27%)
Denmark	35 (95%)	29 (4%)	64 (4%)
Ireland	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
Timing of radiotherapy			
Adjuvant	328 (43%)	325 (43%)	653 (43%)
Early salvage	433 (57%)	437 (57%)	870 (57%)

(Table 1 continues on next page)

	Short-course ADT (n=761)	Long-course ADT (n=762)	All (n=1523)
(Continued from previous page)			
Planned RT schedule			
52.5 Gy in 20 fractions	145 (19%)	148 (19%)	293 (19%)
66.0 Gy in 33 fractions	604 (79%)	600 (79%)	1204 (79%)
Other	11 (1%)	13 (2%)	24 (2%)
Missing	1	1	2
Planned radiotherapy target			
Prostate bed	645 (85%)	642 (84%)	1287 (85%)
Prostate bed plus lymph nodes	115 (15%)	119 (16%)	234 (15%)
Missing	1	1	2
Planned hormone therapy			
LHRH agonist	640 (84%)	636 (84%)	1276 (84%)
Bicalutamide	119 (16%)	124 (16%)	243 (16%)
LHRH antagonist	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Missing	1	2	3
Data are median (IQR), n (%), or n. Percentages were calculated using the number of participants with available data as the denominator. ADT=androgen deprivation therapy. PSA=prostate-specific antigen. CAPRA-S=Cancer of the Prostate Risk Assessment Post-Surgical. LHRH=luteinising hormone-releasing hormone.			
Table 1: Participant characteristics and pre-randomisation planned treatment			

Resultados oncológicos

Tras una mediana de seguimiento de **8,9 años**, la **ADT de 24 meses** mejoró de forma significativa la **supervivencia libre de metástasis** frente a 6 meses (HR **0,77**; IC 95%: 0,61–0,98; **p=0,029**). La SLM a 10 años fue del **78,1%** con ADT larga frente al **71,9%** con ADT corta (**+6,2%**absoluto).

No se observaron diferencias significativas en **supervivencia global** a 10 años (84,6% vs 82,0%).

	Short-course ADT (n=761)	Long-course ADT (n=743)	HR (95% CI)*	Log-rank p value*	Proportional hazards p value†
Metastasis-free survival					
Events	174	139	0.773 (0.612–0.975)	0.029	0.078
Metastases first	112	70	–	–	–
Prostate cancer death first	5	6	–	–	–
Death from other causes first	57	63	–	–	–
RMST (95% CI)‡	8.87 (8.70–9.03)	9.12 (8.97–9.27)	–	–	–
10-year metastasis-free survival (95% CI)	71.9% (67.6–75.7)	78.1% (74.2–81.5)	–	–	–
Overall survival					

Events	111	100	0.880 (0.663-1.169)	0.38	0.56
RMST (95% CI)‡	9.39 (9.27-9.51)	9.45 (9.34-9.57)	-	-	-
10-year overall survival (95% CI)	82.0% (78.3-85.2)	84.6% (81.0-87.5)	-	-	-
Freedom from distant metastasis					
Events	117	76	0.634 (0.471-0.853)	0.0024	0.15
RMST (95% CI)‡	9.16 (9.00-9.31)	9.47 (9.34-9.59)	-	-	-
10-year freedom from distant metastasis (95% CI)	80.8% (77.0-84.1)	87.6% (84.4-90.2)	-	-	-
Clinical progression-free survival					
Events	222	173	0.728 (0.592-0.895)	0.0024	<0.0001
RMST (95% CI)‡	8.12 (7.90-8.34)	8.73 (8.55-8.91)	-	-	-
10-year clinical progression-free survival (95% CI)	66.5% (62.4-70.3)	73.1% (69.1-76.6)	-	-	-
Time to non-protocol ADT					
Events	200	157	0.733 (0.591-0.910)	0.0047	0.0001
RMST (95% CI)‡	8.32 (8.11-8.53)	8.83 (8.66-9.01)	-	-	-
10-year freedom from non-protocol ADT (95% CI)	68.5% (64.2-72.4)	75.1% (71.2-78.5)	-	-	-
DT=androgen deprivation therapy. HR=hazard ratio. RMST=restricted mean survival time. * Adjusted for randomisation stratification factors. †Grabsch-Therneau test of on-proportional hazards. ‡Restricted to 10 years.					
Table 2: Primary and secondary outcome measures					

Toxicidades

Durante el seguimiento, la toxicidad de **grado ≥3 según la escala RTOG** se observó en **el 14%** del grupo con **ADT de corta duración** y en **el 19%** del grupo con **ADT de larga duración** . Las **toxicidades graves más frecuentes** fueron la **estenosis uretral** y la **hematuria**.

	Short-course ADT group (n=761)			Long-course ADT group (n=762)			p value*
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	
Any toxicity	457 (60%)	99 (13%)	6 (1%)	449 (59%)	138 (18%)	4 (1%)	0.035
Diarrhoea	316 (42%)	10 (1%)	0	359 (47%)	13 (2%)	0	0.071
Proctitis	243 (32%)	16 (2%)	0	253 (33%)	25 (3%)	0	0.30
Cystitis	237 (31%)	13 (2%)	0	249 (33%)	22 (3%)	1 (<1%)	0.27
Haematuria	196 (26%)	39 (5%)	2 (<1%)	170 (22%)	51 (7%)	2 (<1%)	0.29
Urethral stricture	63 (8%)	53 (7%)	4 (1%)	76 (10%)	74 (10%)	1 (<1%)	0.070
Data are presented as n (%). Data were missing for eight participants in the short-course ADT group and five participants in the long-course ADT group. No grade 5 events were recorded. ADT=androgen deprivation therapy. *χ² test for trend.							
Table 3: Maximum toxicity grade reported on Radiation Therapy Oncology Group scales							

Conclusiones

- 24meses de ADT junto a radioterapia postoperatoria mejoran la supervivencia libre de metástasis frente a 6 meses.
- El beneficio se mantiene en pacientes tratados con radioterapia de rescate precoz y PSA bajo.
- La ADT prolongada produce más toxicidad, principalmente genitourinaria, aunque sin aumento de mortalidad relacionada con el tratamiento.
- La duración de la ADT debe decidirse de forma individual, equilibrando beneficio oncológico y efectos secundarios.
-

Referencia

Parker CC, Kynaston H, Cook AD, Clarke NW, Catton CN, Cross WR, et al. **Duration of androgen deprivation therapy with postoperative radiotherapy for prostate cancer: a comparison of long-course versus short-course androgen deprivation therapy in the RADICALS-HD randomised trial.** *Lancet.* 2024;403:2416–25. doi:10.1016/S0140-6736(24)00549-X.

Dra. Alexandra Stoica
H.U. Torrejón de Ardoz



Johnson & Johnson
Innovative Medicine



GORC
Grupo de Oncología Radioterápica Zona
Centro.

C/ Ríos Rosas, 44 A Portal A, 28003, Madrid,
España.

