

Trendy v léčbě metastatického kastročně senzitivního karcinomu prostaty

Markéta Dvořáková, Tomáš Büchler

Onkologická klinika, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

V léčbě pacientů s metastatickým kastročně senzitivním karcinomem prostaty (mCSPC) došlo v průběhu posledních let k významnému pokroku. Zatímco u pacientů s méně rozsáhlým či méně agresivním onemocněním je doporučena kombinace androgenní deprivace (ADT) a hormonálních léků zaměřených na inhibici signalizace androgenního receptoru (ARTA), u pacientů v dobrém celkovém stavu s velkým rozsahem onemocnění, a především se synchronními metastázami, je novým standardem léčby intenzifikovaná iniciační terapie tripletem ADT + ARTA + docetaxel.

Klíčová slova: hormonálně senzitivní metastatický karcinom prostaty, ARTA, intenzifikovaná tripletová terapie, docetaxel, enzalutamid.

Trends in the treatment of metastatic castration-sensitive prostate cancer

There has been significant progress in recent years in the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). While for patients with less extensive or less aggressive disease, a combination of androgen deprivation (ADT) and hormonal agents aimed at inhibiting androgen receptor signaling (ARTA) is recommended, for patients in good overall condition with high-volume disease and especially synchronous metastases, the new standard of treatment is intensified initial therapy using a triplet of ADT+ARTA+docetaxel.

Key words: metastatic hormone sensitive prostate cancer, ARTA, intensified triplet therapy, docetaxel, enzalutamide.

Úvod

Karcinom prostaty je nejčastějším zhoubným nádorem mužů ve vyspělých zemích včetně České republiky. Incidence narůstá v souladu se stárnutím populace. Přestože díky většímu všeobecnému povědomí, zlepšení metodiky zachytu, je onemocnění diagnostikováno a léčeno stále v časnějších stadiích, přibližně 10 % pacientů přichází s metastatickým onemocněním a část včasné diagnostikovaných pacientů po lokoregionální terapii relabuje. Pacienty s metastatickým senzitivním karcinomem prostaty (mCSPC) můžeme stratifikovat do několika skupin, jejichž léčba a prognóza je odlišná: podle nádorového objemu, podle metastatického postižení v době iniciační dia-

gnózy. Pacienti, u nichž je metastatické onemocnění zachyceno de novo – tzv. synchronní metastázy a pacienti, kteří z časných či lokálně pokročilých onemocnění progredovali do metastatického onemocnění – metachronní metastázy. Hraniční skupinou pacientů na pomezí lokálně pokročilého a metastatického onemocnění jsou pacienti s tzv. oligometastatickým postižením (1). S rozšiřujícími se možnostmi léčby stoupá potřeba volby léčby na základě prediktivních biomarkerů a následná cílená stratifikace pacientů. Bohužel zatím nebyl objeven vhodný biomarker, který by zohlednil rizikovost pacientů a napomohl v iniciační volbě léčby. Jediné v současnosti využitelné biomarkery k výběru léčby u meta-

statického onemocnění jsou mutace BRCA1 a BRCA2 u kastročně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Pacienti s mnohočetnými metastázami mají častější aberace v TP53, WNT a v dalších genech regulujících buněčný cyklus. Pacienti s těmito mutacemi mají agresivnější průběh onemocnění (2).

Metastatické onemocnění je i přes léčebné pokroky nevléčitelné a 5 let přežívá pouze 30 % pacientů se synchronními metastázami (3). Přestože se mCSPC de novo vyskytuje pouze v 5 % všech pacientů diagnostikovaných s karcinomem prostaty, má tato skupina pacientů špatnou prognózu a vysokou mortalitu (až 50 % ze všech úmrtí na karcinom prostaty) (4).

Napříč skupinami pacientů je prognosticky nejvýhodnější kombinace metachronních metastáz a málo objemového onemocnění, zatímco kombinace onemocnění s velkým nádorovým objemem a synchronními metastázami má nejhorší prognózu (5). Proto i volba léčby těchto pacientů by měla zohledňovat míru prognostického rizika (6). Léčebné principy jsou však zatím v zásadě stejné pro synchronní a metachronní metastatické onemocnění (6), vzhledem k novým datům z klinických studií je možné, že tento přístup bude brzy změněn.

Hormonální terapie kastrálně senzitivního metastatického karcinomu prostaty

Androgenní deprivativní léčba

Karcinom prostaty je hormonálně dependentní onemocnění. Účinným androgenem, který má vliv na růst nádorových buněk, je dihydrotestosteron (DHT), který vzniká z testosteronu působením enzymu 5α -reduktázy. Testosteron je produkován majoritně Leydigovými buňkami varlete, malé množství vzniká v kůře nadledvin, v buňkách prostaty, a v periferní tukové tkáni konverzí estradiolu. Nádorové buňky samotné jsou hormonálně aktivní. Proto je snižování hladiny androgenů stále základem léčby u mCSPC – tzv. androgen-deprivativní léčba (ADT).

Cílem hormonální léčby je navození androgenní deprivace – tj. snížení hladin cirkulujících androgenů a následné apoptózy buněk primárního nádoru i metastáz. Postupem času se účinek léčby, vlivem selekce klonů nádorových buněk, jejichž růst není závislý na androgenech, snižuje. Následuje vznik rezistence na hormonální léčbu i přes kastrální hladiny testosteronu a následně progresi onemocnění do tzv. metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty (mCRPC). Průměrná doba do vzniku mCRPC je kolem 3 let (7).

Existuje celá řada možností ADT zahrnující chirurgickou kastraci (bilaterální orchiektomie) a farmakologickou kastraci. Mezi způsoby farmakologické kastrace se řadí podávání LHRH agonistů, které přes přechodný počáteční flare efekt způsobují down-regulaci hypofyzárních receptorů a snížení tvorby testosteronu. S ohledem na počáteční přechodné

zvýšení sekrece testosteronu je třeba prvních 3–5 dní souběžně podávat antiandrogeny. Zástupci skupiny jsou goserelin, leuprorelin a triptorelin. Další skupinou léků jsou LHRH antagonisté, u kterých chybí počáteční flare efekt a současně mají lepší bezpečnostní profil stran kardiovaskulárních účinků. Mezi zástupce antagonistů LHRH řadíme degarelix a relugolix. Hormonální léky nové generace tzv. ARTA (androgen receptor targeted agents), mezi něž patří abirateron acetát, enzalutamid, apalutamid a darolutamid se podávají perorálně a musí se kombinovat s agonisty či antagonisty LHRH či chirurgickou kastrací. I přes podobné indikace existují mezi léky ze skupiny ARTA významné rozdíly.

Abirateron acetát

Abirateron acetát a jeho aktivní metabolit abirateron jsou antiandrogeny, které blokují tvorbu testosteronu ve varlatech, v nadledvinách i v nádoru mechanismem ireverzibilní inhibice CYP17A1. Nežádoucí účinky léčby abirateronem jsou rozvoj hypertenze a hypokalemie, výskyt periferních otoků, retence tekutin, arteriální hypertenze, kardiální komorbidita jako důsledek blokády syntézy kortizolu a zvýšení hladiny ACTH negativní zpětnou vazbou. Proto je nezbytné podávání prednisonu, který působením na kortikoidní receptory tuto zpětnou vazbu blokuje. Významné prodloužení přežití při podávání ADT + abirateron + prednison u pacientů s mCSPC ukázaly výsledky studií LATITUDE a STAMPEDE, které byly publikovány v roce 2017 a následně byla kombinace zařazena do mezinárodních doporučení (8, 9). Abirateron acetát v indikaci mCSPC se podává v dávce 1 000 mg perorálně jednou denně spolu se zavedenou ADT u pacientů se vstupně generalizovaným onemocněním (M1) s vysokým rizikem časně progresi definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérií: GS ≥ 8 , ≥ 3 kostní metastázy, viscerální metastázy (10). Léčba abirateronem má být zahájena do tří měsíců od zahájení ADT (10).

Enzalutamid

Enzalutamid je selektivní nesteroidní antagonist androgenního receptoru (AR). Působí jako vysoce afinitní kompetitivní inhibitor AR, inhibuje translokaci komplexu AR do jádra

a současně i expresi genů stimulovaných androgeny. Podává se perorálně ve formě 40 mg tablet. Doporučená dávka je 160 mg/den, léčba probíhá kontinuálně každý den. Výhodou oproti abirateronu je, že enzalutamid lze užívat i společně s jídlem a bez nutnosti současného podávání kortikoidů (11).

Nejčastější nežádoucí účinky enzalutamidu jsou únava, bolesti kloubů a svalů, bolesti hlavy, návaly, průjem a ztráta hmotnosti. U enzalutamidu bylo zaznamenáno vyšší riziko epileptického záchvatu, zvláště u pacientů s epilepsií či nadměrným příjmem alkoholu. Enzalutamid na rozdíl od abirateronu nemá mineralokortikotropní efekt (11).

Enzalutamid je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění. Léčba enzalutamidem musí být zahájena do šesti měsíců od zahájení ADT. Nově, od 15. 3. 2023, má v této indikaci v České republice úhradu.

Apalutamid

Apalutamid je selektivní nesteroidní antagonist AR. Mechanismus účinku je obdobný jako u enzalutamidu a podobný je i výskyt nežádoucích účinků (12). Do léčby mCSPC byl zařazen na základě dat ze studie TITAN (13). Apalutamid v dávce 240 mg perorálně denně je indikován k léčbě pacientů s mCSPC v kombinaci s ADT bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění (10). V České republice má úhradu u nemocných s mCSPC bez ohledu na rozsah onemocnění, přičemž má být nasazen do 6 měsíců od zahájení ADT.

Darolutamid

Darolutamid je dalším nesteroidním kompetitivním antagonistou AR ze skupiny ARTA (14). Podává se v dávce 600 mg dvakrát denně a je indikován k léčbě dospělých mužů s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s docetaxelem a androgen deprivativní terapií na základě dat studie ARASENS (22). Evropská léčivá agentura EMA schválila podání darolutamidu +

INZERCE

INZERCE

ADT + docetaxelu u 1. linie mCSPC 1. 3. 2023. V současné době v ČR nemá v této indikaci úhradu (10).

Role chemoterapie u metastatického kastročně senzitivního karcinomu prostaty

Karcinom prostaty je onemocněním poměrně chemorezistentním, přesto je chemoterapie důležitou součástí terapie u metastatické formy onemocnění, zejména mCRPC, její role je ale neméně významná i u mCSPC v kastročně senzitivní fázi, kdy se využívá docetaxel. Docetaxel je běžně používané cytostatikum ze skupiny taxanů. Inhibicí depolymerace mikrotubulů narušuje funkci dělicího vřeténka a blokuje tak buněčné dělení. Podává se intravenózně v třítydenním intervalu. Toxicita je hlavně hematologická (myelosuprese) a neurologická (polyneuropatie), únava, elevace jaterních testů. Chemo-hormonoterapie je indikovaná u pacientů s vysokým rizikem časných progresí definovaných splněním 2 ze 3 tzv. „high risk“ kritérií: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo, ≥ 4 kostní metastázy (minimálně 1 metastáza mimo pánev a páteř). Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxelem v dávce 75 mg/m² bez nutnosti trvale podávat prednison (na rozdíl od mCRPC, kde je třeba blokovat androgenní produkci nadledvin). Součástí protokolu je protialergická premedikace vysokými dávkami kortikosteroidů, které se mohou u karcinomu prostaty podílet na léčebném účinku chemoterapie (10, 15).

Radioterapie v léčbě metastatického kastročně senzitivního karcinomu prostaty

U pacientů s nízkým objemem nádoru byl v rameni H studie STAMPEDE (v tomto rameni byla zkoumána kombinace ADT a radioterapie na prostatu) prokázán benefit radioterapie prostaty. Tato léčebná možnost je nyní součástí léčebného standardu u tohoto typu pacientů (16). Doporučená dávky v této indikaci je 55 Gy v 20 frakcích nebo 36 Gy v 6 Gy frakcích aplikovaných jednou týdně.

ADT + ARTA nebo ADT + docetaxel?

Zatím nejsou k dispozici data z randomizované klinické studie, která by srovnávala

duální modalitu léčby v 1. linii pro mCSPC. V rámci srovnání relevantních ramen studie STAMPEDE, tedy ramen C (ADT + docetaxel) a G (ADT + abirateron), nebyla zjištěna výrazná odlišnost v toxicitě či účinku léčby, ani v celkovém přežívání. Z hlediska kvality života na základě šetření prostřednictvím patientských dotazníků přinášela větší benefit léčba ADT + abirateron. V metaanalýze studií CHAARTED, GETIG-AFU, LATTITUDE bylo riziko úmrtí nižší ve skupině pacientů léčených ADT + ARTA oproti ADT + docetaxel (17).

U pacientů s mCSPC s metachronními metastázami bez ohledu na rozsah onemocnění je stále standardem léčby duální terapie ADT + ARTA. Přidání radioterapie prostaty zlepšuje celkové přežití u pacientů s nízkým nádorovým objemem a synchronními metastatickými postiženími (18).

Tripletová terapie v léčbě mCSPC

Klinické studie ARCHES, ENZAMET a TITAN srovnávaly léčbu ADT + ARTA (enzalutamid či apalutamid) v první linii léčby mCSPC. V těchto studiích byl v rámci podskupin využit sekvenční triplet, protože pacienti mohli být před vlastní randomizací ke studijní léčbě ADT + placebo či ADT + ARTA předléčení docetaxelem (20). Výsledky studií neprokázaly, že by sekvenční tripletová terapie byla spojená se statisticky významným prodloužením přežití, avšak studie nebyly navrženy pro měření tohoto parametru.

Signifikantního prodloužení přežití s využitím konkomitantní tripletové terapie bylo dosaženo v recentně publikovaných studiích PEACE-1 (21) a ARASENS (22). Toxicita tripletu v obou zmiňovaných studiích nebyla kombinacemi s překrývajícími se nežádoucími účinky potencovaná, týkala se hlavně hypertenze (grade ≥ 3), elevace jaterních enzymů a hematotoxicity.

STUDIE PEACE-1: Kombinace ADT + docetaxel + abirateron (+ prednison)

Randomizovaná studie fáze III, která hodnotila zavedení abirateron acetátu + prednisonu + ADT + docetaxel (75 mg/m² $\times$ 3 týdny, 6 cyklů). Randomizováno bylo 710 pacientů s mCSPC se synchronními metastázami. Kombinační triplet vedl k 25% redukci rizika

úmrtí (poměr rizika úmrtí – HR 0,75; 95% interval spolehlivosti – CI, 0,59–0,95). V analýze podskupin se stratifikací dle nádorového objemu byl signifikantní přínos tripletové léčby pouze v podskupině pacientů s velkým nádorovým objemem definovaným jako ≥ 4 kostní metastázy $\pm$ vzdálené uzlinové postižení (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,95) s celkovým přežitím 5,1 roku oproti 3,5 roku. U podskupiny pacientů s nízkým nádorovým objemem jsou výsledky zatím neprůkazné (HR 0,83; 95% CI 0,5–1,39). Čas do vzniku CRPC byl u tripletové léčby signifikantně prodloužen, přestože 81 % pacientů v léčebném rameni ADT + docetaxel sekvenčně dostalo ADT + ARTA.

STUDIE ARASENS: Kombinace ADT + docetaxel + darolutamid

Randomizovaná studie fáze III, do které bylo randomizováno 1 306 pacientů s mCSPC (86 % se synchronními metastázami při de novo onemocnění) k léčbě buď ADT + docetaxel + placebo či ADT + docetaxel + DARO (darolutamid perorálně 600 mg $\times$ 2 $\times$ D). Na rozdíl od PEACE-1 všichni pacienti ve studii od počátku dostali ADT + docetaxel jako standard léčby. Iničiální intenzifikovaná léčba tripletem vedla k redukci rizika úmrtí o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,8), přestože 76 % pacientů ve srovnávacím rameni bylo po progresi onemocnění do mCRPC léčeno ARTA (sekvenční podání). Medián celkového přežití nebyl dosažen pro tripletové rameno oproti 49 měsícům ramene se SoC. Sekundární cíle studie jako doba do hormonorezistence, progresí bolesti a symptomy/události spojené s kostními metastázami, prokázaly statisticky významný benefit u tripletového léčebného ramene. V analýze podskupin mCSPC pacientů se synchronními a metachronními metastázami byl dosažen srovnatelný efekt na celkové přežití.

STUDIE ENZAMET: Kombinace ADT + enzalutamid $\pm$ docetaxel

Randomizovaná, otevřená studie fáze III ENZAMET hodnotila efekt přidání enzalutamidu (160 mg/den) k ADT. V kontrolním rameni byl s ADT podáván nesteroidní antiandrogen bicalutamid, nilutamid nebo flutamid dle uvážení studijního lékaře. Značný podíl nemocných byl léčen i chemoterapií – šest cyklů docetaxelu bylo podána u 159 z 243 pacientů

(65%) ve skupině s enzalutamidem a 181 z 238 (76%) ve skupině se standardní péčí.

Léčba probíhala do progresu či do netolerovatelné toxicity. Léčba ADT byla možná do 12 týdnů před randomizací a maximálně do 24 měsíců v adjuvanci. Část pacientů v obou ramenech byla léčena i docetaxelem (v dávce 75 mg/m² intravenózně jednou za 3 týdny, max. 6 cyklů – z toho 2 cykly byly možné před randomizací do studie, dle rozhodnutí studijního lékaře). Chemoterapie byla u těchto pacientů podávána současně s enzalutamidem. Randomizováno k léčbě bylo celkem 1 125 mužů. Do studie mohli být zařazováni pacienti ze všech prognostických skupin – tj. synchronní i metachronní onemocnění, nemoc s velkým či malým objemem. Medián celkového přežití nebyl dosažen ani v jedné skupině (HR 0,70; 95% CI 0,58 až 0,84; $p = 0,001$) s celkovým 5letým přežitím ve skupině s enzalutamidem 67% a kontrolní skupině 57%.

Z nežádoucích účinků byla v enzalutamidové skupině častější únava, hypertenze a epileptické záchvaty (7 pacientů versus žádný). Léčba enzalutamidem s i bez přidání chemoterapie vedla ke statisticky významné a dlouhodobé kontrole onemocnění napříč všemi prognostickými skupinami. Celkové přežití bylo statisticky významně vyšší u ramene s enzalutamidem u většiny prognostických skupin pacientů s mCSPC i přestože většina pacientů léčených v kontrolním rameni po konverzi do kastročně rezistentního onemocnění obdržela sekvenčně ARTA. Celkové přežití u podskupiny

pacientů se synchronními metastázami, kteří byli konkomitantně léčeni kombinací docetaxel + ADT + enzalutamid bylo v souladu s celkovými výsledky studie (HR 0,73; 95% CI 0,55 až 0,90). U pacientů s metachronními metastázami výsledky studie neprokazují zvýšení celkového přežití, vzhledem k malé podskupině pacientů a omezenému množství relevantních dat. V souhrnu celkové přežití v jednotlivých prognostických skupinách v podskupině s léčbou tripletem kopírují výsledky studií ARASENS a PEACE-1.

Průlomové výsledky studií PEACE-1, ARASENS a ENZAMET (23) změnily paradigma léčby u pacientů v dobrém klinickém stavu, s vysoce objemovým onemocněním a synchronními metastázami. Přehled studií s tripletem léčby uvádí Tab. 1. níže.

Oligometastatické onemocnění

Oligometastatický hormonálně senzitivní karcinom prostaty je podtypem mCSPC s lepší prognózou. Definice oligometastatického onemocnění je problematická. Oligometastatické onemocnění se nejčastěji definuje jako postižení ≤ 3 –5 kostních metastáz $\pm$ uzlinové postižení. Studie CHARTED mCSPC onemocnění rozděluje na nemoc s velkým objemem (≥ 4 kostní metastázy včetně ≥ 1 mimo páteř či míšní či viscerální metastázy) a malým objemem. V léčbě se uplatňuje celá řada modalit od lokální terapie: od MDT (metastasis-directed therapy) po systémovou terapii či kombinace. Léčebné možnosti jsou široké a individuální.

V rámci klinických hodnocení probíhá jak hodnocení léčebného efektu různých kombinací, tak výzkum s cílem identifikace biomarkerů, které by odlišily oligometastatické onemocnění od polymetastatického. Zkoumají se biomarkery zachytitelné v tekuté biopsii jako cirkulující nádorové buňky, volná cirkulující DNA a RNA, mikroRNA (18, 24, 25, 26, 27).

Závěr

V posledních letech dochází k zásadním změnám v léčbě mCSPC, které se odráží ve změnách mezinárodních i českých doporučení. Výsledky řady studií již v minulosti ukázaly, že kombinace ADT a docetaxelu či kombinace ADT a ARTA může nejen výrazně prodloužit přežití pacientů s mCSPC, ale také oddálit nástup kastročně rezistentní fáze onemocnění.

Intenzifikovaná iniciační terapie trojkombinací ADT + docetaxel + ARTA se zdá být na základě výsledků několika recentních studií potenciálním novým standardem léčby první linie. Je vhodná zejména pro pacienty v dobrém výkonnostním stavu, s velkým nádorovým objemem a se synchronními metastázami. U této podskupiny metastatických pacientů vykazuje léčba tripletem výrazně lepší výsledky než duální terapie ADT + docetaxel.

Volba iniciační terapie mCSPC není zatím podpořena identifikací molekulárního biomarkeru a odvíjí se od iniciační diagnózy onemocnění (relabující onemocnění či záchyt onemocnění de novo), rozsahu postižení, klinického stavu pacienta a jeho komorbidit).

Tab. 1. Přehled klinických studií s tripletem léčby u mCSPC převzato z (19)

	ARASENS	PEACE-1	ENZAMET
Počet pts	1 306	1 173	1 125
Léčebná ramena	ADT + DOCE + DARO x ADT + DOCE	SoC vs. SoC + AAP (SoC s DOCE 710 pts)	ADT + ENZA x ADT + NSAA
Synchronní mts	86,10%	100%	61%
Primární cíl studie	OS	rPFS a OS	OS
Výsledek pro primární cíl studie	OS: HR 0,68 (0,57–0,80), $p < 0,001$	rPFS HR: 0,50 (0,40–0,62), $p < 0,0001$ OS: HR 0,75 (0,59–0,95), $p = 0,017$	OS: HR 0,67 (0,52–0,86), $p = 0,002$
Výsledky pro sekundární cíle studie	Doba do hormonorezistence: HR 0,36 (0,30–0,42), $p < 0,0001$	Doba do hormonorezistence: HR 0,38, 95% CI: 0,31–0,47; $p < 0,0001$ Specifické přežití: HR 0,69; 95% CI 0,53–0,90; $p = 0,0062$	PFS; HR 0,40 (0,33–0,49), $p < 0,001$
Onemocnění s velkým objemem	OS HR: 0,68 (0,57–0,82)	OS: HR 0,72 (0,55–0,95), $p = 0,019$	NA
Onemocnění s malým objemem	OS HR: 0,68 (0,41–1,13)	OS: HR 0,83 (0,50–1,38), $p = 0,66$	NA
Toxicita stupně ≥ 3	febrilní neutropenie 7,8% vs. 7,4%; hypertenze 6,4% vs. 3,2%; elevace jaterních enzymů 5,4% vs. 2,8%	febrilní neutropenie 5% při léčbě docetaxelem; hypertenze 22% u AAP vs. 13% u SoC; hepatotoxicita 6% u AAP vs. 1% u SoC	65% pacientů dokončilo 6 cyklů enzalutamid + docetaxel; neuropatie stupně $>$ u 9% pacientů s docetaxelem oproti 2% bez docetaxelu

ADT – androgendeprivační léčba, DARO – darolutamid, DOCE – docetaxel, ENZA – enzalutamid, NSAA – nesteroidní antiandrogen, OS – celkové přežití, rPFS – doba do radiologické progresu, SoC – standardní léčba

LITERATURA

1. Preisser F, Chun KH, Banek S, et al. Management and treatment options for patients with de novo and recurrent hormone-sensitive oligometastatic prostate cancer. *Prostate International* [Internet]. 2021;9(3):113-118 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/j.pnrl.2020.12.003.
2. Suter P, Eecken van Der K, Kishan AU, et al. Definitions of disease burden across the spectrum of metastatic castration-sensitive prostate cancer: comparison by disease outcomes and genomics. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* [Internet]. 2022;25(4):713-719 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1038/s41391-021-00484-4.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2021;71(3):209-249 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.3322/caac.21660.
4. Siegel DA, O'Neill ME, Richards TB, et al. Prostate Cancer Incidence and Survival, by Stage and Race/Ethnicity – United States, 2001–2017. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* [Internet]. 2020;10-16;69(41):1473-1480 [cit. 2023-09-03]. Available from: doi:10.15585/mmwr.mm6941a1.
5. Vale CL, Fisher DJ, Godolphin PJ, et al. Which patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer benefit from docetaxel: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2023;24(7):783-797 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(23)00230-9.
6. Francini E, Gray GP, Xie W, et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *The Prostate* [Internet]. 2018;78(12):889-895 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1002/pros.23645.
7. Kyriakopoulos ChE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018;04-10;36(11): 1080-1087 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/JCO.2017.75.3657.
8. Fizazi K, Tran NP, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017;11-07-27, 377(4): 352-360 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1704174.
9. James ND, Bono de JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2017;07-27, 377(4):338-351. [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1702900.
10. Modrá kniha České onkologické společnosti [Internet]. 29. Brno: Masarykův onkologický ústav; 2023 [cit. 2023-09-02]. Available from: <https://www.links.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
11. Astellas Pharma Europe B.V. Xtandi product information. 21. 6 2013. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_cs.pdf.
12. Wenzel M, Nocera L, Collà Ruvolo C, et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* [Internet]. 2022;25(2):139-148 [cit. 2023-09-05]. Available from: doi:10.1038/s41391-021-00395-4.
13. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;07-04:381(1):13-24 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1903307.
14. Bayer AG. Nubeqa product information. 27. 3. 2020. Available from: <https://www.bayer.com/sites/default/files/Nubeqa%20-%20SPC%20-%202027.2.2023.pdf>.
15. Sweeney Ch, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2014;06-20:32(18_suppl):LBA2-LBA2 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/jco.2014.32.18_suppl.lba2.
16. Parker CE, Castro K, Fizazi A, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31(9):1119-1134 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/j.annonc.2020.06.011.
17. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Survival benefit, disease progression and quality-of-life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A network meta-analysis. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2018;103:78-87 [cit. 2023-09-02]. Available from doi:10.1016/j.ejca.2018.08.010.
18. Parker ChC, James ND, Brawley ChD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2018;392(10162):2353-2366 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(18)32486-3.
19. Mittal A, Sridhar SS, Ong M, et al. Triplet Therapy in Metastatic Castrate Sensitive Prostate Cancer (mCSPC) – A Potential New Standard of Care. *Current Oncology* [Internet]. 2023; 30(4):4365-4378 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.3390/currenco30040332.
20. Davis ID, Martin EJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2019;07-11:381(2):121-131 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa1903835.
21. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *The Lancet* [Internet]. 2022;399(10336):1695-1707 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S0140-6736(22)00367-1.
22. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022;03-24:386(12):1132-1142 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1056/NEJMoa2119115.
23. Sweeney ChJ, Martin AJ, Stockler MR, et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2023;24(4):323-334 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/S1470-2045(23)00063-3.
24. Abdel-Aty H, James ND. The role of radiotherapy in oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Current Opinion in Urology* [Internet]. 2022;32(3):277-282 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1097/MOU.0000000000000980.
25. Deek MP, Eecken van Der K, Suter P, et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022;10-10:40(29):3377-3382 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1200/JCO.22.00644.
26. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncology* [Internet]. 2020;05-01:6(5) [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147.
27. Dai B, Zhang J, Wang H, et al. 618MO Local therapy to the primary tumour for newly diagnosed, oligo-metastatic prostate cancer: A prospective randomized, phase II, open-label trial. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020;31 [cit. 2023-09-02]. Available from: doi:10.1016/j.annonc.2020.08.877.