

A prosztatatarák elsővonalbeli kezelése stádium- és rizikóbeosztás szerint. Összefoglaló közlemény

Fazekas Fruzsina dr.¹, Maráz Anikó dr.², Lakosi Ferenc dr.³,
Buzogány István dr.¹, Beöthe Tamás dr.¹

¹Dél-pesti Centrumkórház, Péterfy Sándor Kórház-Rendelőintézet és Manninger Jenő Országos Traumatológiai Központ, Urológiai Osztály, Budapest (osztályvezető: Buzogány István dr.)

²Szegedi Tudományegyetem, Onkoterápiás Klinika, Szeged (igazgató: Oláh Judit dr.)

³Kaposi Mór Oktató Kórház Dr. Baka József Diagnosztikai és Onkoradiológiai Központ, Onkoradiológiai Részleg, Kaposvár (osztályvezető: Lakosi Ferenc dr.)

Levelezési cím:
Dr. Fazekas Fruzsina
2030 Érd, Emőke u. 1/B, 26. hsz.
E-mail:
fazekasfruzsanna@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatadaganat kezelése az elmúlt két évtizedben gyökeresen megváltozott, sőt ez a változás jelenleg is zajlik.

A szervre lokalizált alacsony rizikójú betegek kezelésének halasztásával (aktív surveillance) elkerülhetőek, de legalább halaszthatóak a szövödmények. A kuratív célú műtéti és sugárterápiás beavatkozások egyre kiterjedtebb prosztatadaganatok esetén alkalmazhatóak, így növekszik a gyógyult betegek aránya. A metasztitikus esetekben egyre több kezelési lépcső alkalmazható, ezzel növekszik a betegek túlélése, ráadásul ezt az időt jobb életminőséggel tölthetik.

Mindezekhez a pozitív változásokhoz elengedhetetlen, hogy minden stádiumban komplex, kombinált kezeléseket gondoljunk. A betegek első jelentkezésekor felállított terápiás terv meghatározó, mert a megfelelő kezelési irány hosszabb élettartamot, több tünet- és panaszmentes évet jelent. Nagyon fontos ezért, hogy bármely kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos által javasolt terápiás tervről onkoteam döntsön.

KULCSSZAVAK

PROSTATATA, TERÁPIÁS SZEKVENCIA, HORMONSZENZITÍV PROSZTATARÁK, METASZTITIKUS PROSZTATARÁK, KASZTRÁCIÓREZISZTENS PROSZTATARÁK

First-line treatment of prostate cancer by disease stage and risk classification – review article

SUMMARY

The treatment of prostate cancer has changed radically in the last two decades; a trend that continues to this day. In localized, low risk cases treatment can be deferred (active surveillance) and therefore adverse effects can be avoided or delayed. Curative interventions (surgery or radiotherapy) can be offered to patients with more extensive disease, thus increasing the number of patients recovered. More and more treatment steps can be offered in metastatic prostate cancer consequently increasing patient survival and quality of life.

Complex and combined treatments are essential at every stage for optimal results. Appropriate management plan at first presentation can add multiple asymptomatic years and increase overall survival. Involvement of a multidisciplinary cancer care team is therefore crucial before starting any oncology treatment.

KEYWORDS

PROSTATE, THERAPEUTIC SEQUENCE, HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER, METASTATIC PROSTATE CANCER, CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

Bevezetés

A prosztatadaganatban szenvedő beteg sorsát alapvetően meghatározza a betegség felismerésekor meghatározott kezelési útvonal. Mivel a prosztatatarák nem gyors lefutású, érdemes minden szükséges vizsgálatot a végleges kezelés megkezdése előtt elvégezni. A terápiás tervet ezek együttes figyelembevételével kötelezően onkoteam határozza meg, de a terápiás javaslatot a kezelőorvos terjeszti fel (1).

A stádium és a kockázati beosztáshoz szükséges kötelező vizsgálatok:

- általános állapot (ECOG-státusz) (2),
- PSA (3),
- rectalis digitális vizsgálat (4),
- szövettani eredmény (Gleason Score/ISUP Grade meghatározással) – amennyiben a szövettani eredmény nem prostatobiopsziából származik, megfontolandó a prostatobiopszia pótlólagos elvégzése is (5),
- multiparametrikus prostata MRI (6).

Távoli metasztázisok vizsgálata:

- csontszcintigráfia (7),
- (mellkas)-has-kismedence kontrasztanyag CT (8),
- speciális indikációval: Cholin-, illetve PSMA PET CT (9, 10).

Amennyiben a kockázati besorolás alapján szervre lokalizált, alacsony kockázatú betegséget véleményezünk, a távoli metasztázisok vizsgálatai nem kötelezőek. Minden más esetben – ha kontraindikáció nem áll fenn – a csontszcintigráfia és a hasi-kismedencei kontrasztanyag CT együttes elvégzése indokolt (11).

Kockázati besorolás az Európai Urológus Társaság irányelvei alapján

A vizsgálatok eredményei alapján sorolható a beteg a különböző stádium és kockázati csoportok valamelyikébe (1. ábra). Nagyon fontos kiemelni, hogy a megfelelő kockázati csoportbesorolás alapján kiválasztott terápia alapvetően meghatározza a beteg további sorsát.

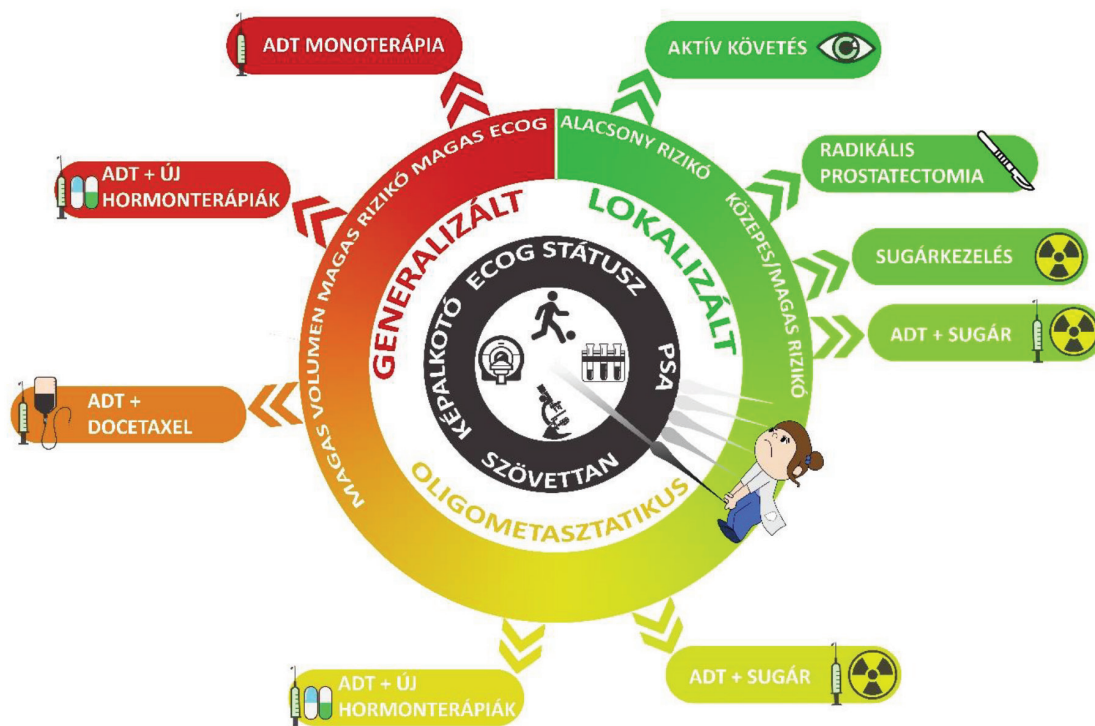
Az első eldöntendő kérdés a terápia megkezdése előtt: van-e TÁVOLI METASZTÁZIS?

1. NINCS – a szervre lokalizált prosztatadaganatokat a PSA-érték, a cT-stádium (RDV, CT, mpMRI) és a Gleason/ISUP-érték alapján kockázati csoportokba soroljuk (1. táblázat).
2. NINCS, DE – lokálisan kiterjedt folyamatot (cT3-4), vagy regionális nyirokcsomóáttétet látunk (1. táblázat).
3. VAN TÁVOLI ÁTTÉT – ezeket a betegeket az áttétek száma, elhelyezkedése és a Gleason/ISUP-érték alapján csoportosíthatjuk (1. ábra).

A kockázati besorolás mellett nagyon fontos, hogy felmérjük a beteg általános állapotát. A legtöbb kezelés csak jó (ECOG 0-1) állapot mellett alkalmazható. Ne felejtszünk meg arról, hogy egy gyenge beteg számára a kezelés is megterhelő, ráadásul – a betegség lassú lefolyása miatt – életkilátásait sem fogja feltétlenül javítani. Ezt a kezelési terv felállításakor mindig mérlegelni kell! Az egyes kockázati csoportok terápiai lehetőségeit külön tárgyaljuk. Érdemes megfigyelni, hogy az elmúlt évtizedben nem csupán a terápiai lehetőségek bővültek, hanem a betegek kezelési terve is változott. A legalacsonyabb kockázati csoportban ma már inkább megfigyelési csoportba (aktív surveillance) helyezük az arra alkalmas beteget, és csak a daganat progressziója esetén indítunk aktív kezelést. Ugyanakkor a kuratív kezeléseket egyre magasabb stádiumokra is kiterjesztjük (pl. a lokálisan előrehaladott vagy az oligometasztatikus csoportra). Az aktív beavatkozás a legtöbb esetben komplex, több kezelési lehetőség épül egymásra, vagy követi egymást, ezért fontos, hogy erről a beteget még a terápiai terv felállításakor tájékoztassuk. Tudnia kell, hogyha több különböző kezelésre lehet szükség, egyidejűleg a több lehetőség nagyobb reményt is adhat a gyógyulásra, vagy a hosszabb idejű túlélésre.

Nevezéktan

- „De novo” metasztatikus prosztatadaganat – ha az áttétek már a daganat felismerésekor jelen vannak (másik lehetőség, hogy az áttétek kuratív kezelés után relapszusként jelennek meg).
- „Metastatic hormone-naive prostate cancer” (mHNPC) – metasztatikus, hormonmegvonásban (ADT) még nem, vagy



1. ÁBRA: A PROSZTATARÁK STÁDIUMBESZTÁSA ÉS A KEZELÉSI LEHETŐSÉGEK

legfeljebb 3 hónapja részesült prosztatadaganat (LATITUDE-vizsgálat használta először) (12).

- „Metastatic hormone-sensitive prostate cancer” (mHSPC) – metasztatikus, hormonmegvonásra érzékeny prosztatadaganat (TITAN-vizsgálat használta először) (13).
- „Nonmetastatic castration resistant prostate cancer” (nmCRPC) kasztrációrezisztens prosztatadaganat; hormonmegvonás mellett biokémiai relapszus alakul ki, de nincs hagyományos képalkotó vizsgálattal kimutatható áttét. A PSA duplázódási idő (PSADT) <10 hónap ezekben az esetekben.
- „Metastatic castration resistant prostate cancer” (mCRPC) – metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztatadaganat; hormonmegvonás mellett biokémiai, vagy radiológiai progresszió alakul ki.
- „Nagy volumenű, igen kiterjedt (high volume)” metasztatikus prosztatadaganat – ≥4 helyen mutatható ki csonttáttét, amelyek közül legalább egy kívül esik a gerincen és a medence csontjain, és/vagy visceralis metasztázis azonosítható (CHAARTED-vizsgálatban alkalmazott definíció) (14, 15).
- „Magas rizikójú” (high risk) metasztatikus prosztatadaganat – az alábbi három kritériumból kettő teljesülése kimeríti a definíciót:
 - 3 ≤ csontmetasztázis,
 - visceralis metasztázis,
 - GS ≥8 (LATITUDE-vizsgálat definíciója) (15).
- „Oligometasztatikus” prosztatadaganat – „kevés” metasztázis van jelen, de pontos definíciója vitatott; általában 3, vagy annál kevesebb áttétel esetére értjük (15, 16, 17).

A szervre lokalizált prosztatarák és kezelése

Összefoglalás: Szervre lokalizált daganatoknál, az alacsony kockázati csoportba tartozó betegeknél aktív surveillance (AS) javasolt a túlkezelés elkerülése végett. Szigorúan megválogatott esetekben a közepes kockázati csoport egyes eseteiben is felajánlható az AS, ám itt a nyomonkövetés szabályai még szigorúbbak (18). A közepes kockázati csoport fennmaradó részében és a magas rizikójú, valamint a lokálisan előrehaladott prosztatarák esetében az azonnali aktív kezelés – radikális prostatectomia, vagy sugárterápia – szükséges. Szervre lokalizált daganatok esetében az önálló gyógyszeres kezelés ellenjavallt (19)!

Aktív surveillance (AS)

A szervre lokalizált, alacsony kockázati csoportba tartozó betegek esetében amennyiben nem részesülnek aktív kezelésben, 10 éves követés után kevesebb, mint 6%-ban fedezhető fel a betegség progressziója (20).

Ezeknél a betegeknél az aktív kezelés – és az azzal járó legtöbb szövődmény – átmenetileg biztonsággal halasztható. Az esetek mintegy fele kerül végül aktív kezelésre, ám ezek a betegek is több, a kezelés szövődményeitől mentes évet nyernek (21, 22).

Szervre lokalizált, alacsony kockázati csoportba tartozó betegek számára fel kell ajánlani az AS lehetőségét (19). A betegeknél tudniuk kell, hogy nem kezelés nélkül maradnak, hanem majd abban az időpontban tervezzük elvégezni a beavatkozást, amikor a betegségük előrelép, vizsgálati eredményeiben progresszió észlelhető, de még ugyanolyan biztonságosan és teljes mértékben meggyógyíthatóak, mintha azonnal elkezdődött volna terápiajuk (22). A betegség progressziója kisebb veszélyt jelent, mint a haladéktalanul elvégzett kezelés esetleges szövődményei.

Szigorú utánkövetés során javasolt vizsgálatok:

- 3-6 havonta PSA-ellenőrzés,
- évente RDV,
- 6 havonta mpMRI,
- 6-12 hónapnál ismételt biopszia szükséges (lehetőleg multiparametrikus prosztata-MRI alapján), későbbiekben a szövettani mintavétel ismétlése 3-5 évente javasolt (23).

Amennyiben az AS során a betegség progressziójára van gyanú, haladéktalanul aktív kezelésben kell részesíteni a beteget. Progressziót elsősorban a PSA-érték emelkedése, a Gleason/ISUP-érték növekedése (biopszia), a daganatos terület növekedése (biopsziás mintákban vagy mpMRI-vizsgálat során) jelent – különösen, ha az eredmények alapján a kockázati besorolásban „csoportugrás” következik be, vagyis a beteg a közepes kockázati csoportba kerül (23). A vizsgálati eredmények alapján a kockázati csoportbesorolás újraértékelését minden kontroll után el kell végezni.

A közepes kockázati besorolású Gleason Score 3+4/ ISUP 2-es szövettani eredményű betegek is választhatják az AS-t nagyon kis kiterjedésű daganat esetén (20). Ilyenkor a magasabb kockázatról a betegeket fel kell világosítani (19).

Természetesen a szigorú megfigyelés alatt álló betegek bármikor dönthetnek úgy, hogy aktív kezelést választanak (függetlenül az eredményektől) (21).

A terápiás terv felállítása során a beteget a kezelési alternatívákról részletesen fel kell világosítani és a véleményét figyelembe kell venni.

1. TÁBLÁZAT: A PROSZTATARÁK KOCKÁZATI BEOSZTÁSA (EAU GUIDELINES 2021)

Rizikócsoporthoz			
Alacsony (Low-risk)	Közepes (Intermediate-risk)	Magas (High-risk)	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10-20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Bármely PSA
és GS < 7 (ISUP G 1)	vagy GS 7 (ISUP G 2/3)	Vagy GS > 7 (ISUP G 4/5)	bármilyen GS / ISUPG
és cT1-2a	vagy cT2b	vagy cT2c	cT3-4, vagy cN+
Lokális (szervre lokalizált)			Lokálisan előrehaladott

GS=Gleason Score; ISUPG=International Society for Urological Pathology Grade; RDV=rectalis digitális vizsgálat; PSA=prosztataspécifikus antigén

A tájékoztatásnak feltétlenül tartalmaznia kell, hogy a vizsgálatok alapján a kuratív kezelési lehetőségek – a radikális prostatectomia és a sugárterápia – onkológiai eredményessége azonos, valamint minden kezelési forma szövődményekkel járhat (19).

Fiatal, igen jó általános állapotú beteg esetén előnyösebbnek tűnik a műtéti megoldás, különösen abban az esetben, ha a páciens retteg a rosszindulatú betegségtől. Magas kockázatú esetekben fontos elmondanunk, hogy a műtét mellett még kiegészítő sugárkezelésre, illetve gyógyszeres kezelésre is szükség lehet.

Idősebb, több társbetegségben szenvedő betegek esetében, ha a műtét túl nagy megterheléssel jár, előtérbe kerülhet a sugárterápia.

A szervre lokalizált, közepes, vagy magas kockázati csoportba sorolt, illetve lokálisan előrehaladott daganattal felismert betegeknél kuratív szándékú kezelés szükséges (19).

Műtéti megoldás

A radikális prostatectomia célja a daganat maradéktalan eltávolítása a szervezetből, amelynek során a teljes prosztata a benne futó húgycsővel és az ondóhólyagokkal együtt, illetve – ha indokolt – a kismedencei nyirokcsomó-régiók eltávolításra kerülnek (19).

A műtét retropubikus behatolásból, nyílt, laparoszko-pos vagy robotasszisztált technikával egyaránt elvégezhető. A három technika között onkológiai, funkcionális eredmények és szövődmények tekintetében nincs szignifikáns eltérés (24). Perineális megközelítésből a nyirokcsomó-régiók nem elérhetőek, ezért ezt a technikát mára szinte egyáltalán nem alkalmazzák (25).

A közepes kockázati besorolású betegeknél felajánlható az idegkímélő műtét, amennyiben a daganat tokon kívüli terjedésének valószínűsége alacsony (26, 27). Ennél a betegcsoportnál kiterjesztett kismedencei nyirokcsomó-eltávolítást kell végezni abban az esetben, ha a nyirokcsomó-pozitivitás valószínűsége az 5%-ot meghaladja (28). A magas kockázati csoportba tartozó, illetve lokálisan előrehaladott daganat esetén szintén kiterjesztett kismedencei lymphadenectomia indokolt (28).

Sebészeti kezelést megelőző ADT-kezelés megítélése ellentmondásos. A neoadjuváns ADT- (NAADT) kezelés csökkenti a pozitív sebési szél rizikóját, ugyanakkor technikailag nehezebbé teszi a műtétet, és az eddig rendelkezésre álló adatok szerint nem növeli az onkológiai eredményességet. A NAADT jelenleg nem ajánlott, de elfogadott – fontos, hogy alkalmazásáról a radikális prostatectomiát végző urológus döntsön (29). Már a kezelési terv felállításakor tájékoztatni kell a betegeket a műtéti megoldás két leggyakoribb hosszú távú szövődményéről: inkontinencia az esetek mintegy 20%-ában, merevedési zavar (ha nincs lehetőség idegkímélésre) kb. 70%-ban fordul elő (30).

Sugárterápia

A sugárterápia során a teljes daganatos prosztata és az ondóhólyag, magas kockázatú, lokálisan előrehaladott esetekben, vagy ha nyirokcsomó-pozitivitás merül fel, a regionális nyirok-régiók sugárkezelése is megtörténik.

A radioterápia történhet külső sugárforrásból (ún. külső sugárterápia) valamint a prosztatába ültetett izotópok segítségével, ez utóbbit brachiterápiának nevezünk (19).

A kuratív külső sugárterápia során hagyományos napi dózissal (2 Gy/nap) magas, összesen 76-80 Gy dózis kerül leadásra. Ez 7,5-8 hét kezelési időt jelent (31). A hipofrakcionált kezelés során a napi dózis nagyságát mérsékelten növeljük, és így a kezelések hossza 4-5 hétre csökkenthető (20×3 Gy, 28×2,5 Gy) (31, 32). Mára ez is standardkezeléssé lépett elő; speciális formája a sztereotaxiás besugárzás, ahol még nagyobb napi dózisek adhatók le, miközben a környező szövetek maximálisan megkímélhetők (33).

Brachiterápia során transrectalis UH-vezérlés mellett a gáton keresztül bevezetett tűkön át radioaktív izotópot jutattunk a prosztatába. Alkalmazhatunk magas dóziszrátával történő brachiterápia esetén 192 Ir, vagy tartós beültetés során 125 I vagy 103 Pd izotópot. Alacsony és kedvező prognózisú közepes kockázatú betegeknél monoterápiában is alkalmazható, de lehetséges a két technika kombinációja is (19, 34).

A brachiterápia előnye, hogy egynapos kezelésként végezhető, a prosztatában magas sugárdózis koncentrálódik, a rizikószervek maximális védelme biztosított. Valamennyi sugárterápiás módszer közül a legjobb potenciamegőrző.

A sugárterápia leggyakoribb akut mellékhatása (technikától függetlenül) a húgycső- és a hólyagalap gyulladása, ami obstruktív és irritatív tüneteket is okozhat. A kezelés hatására hasmenés, hasi görcsök és gyakori sürgető székelési ingerek jelentkezhetnek, és ritkán hosszú távon is fennmaradhatnak. Húgycsőszűkület, radiogén hólyaggyulladás vagy végbélgyulladás előfordulhat, gyakorisága az évek elteltével emelkedik, de a progrediáló fekélyek, sipolyok aránya extrém ritka (35, 36, 37).

Fontos kiemelni, hogy a sugárkezelés tolerálhatósága nagyban függ a beteg vizeleti képességétől. Obstruktív vagy irritatív panaszok mellett végzett sugárkezelés rontja a vizeleti képességet, fokozza a tüneteket rövid és hosszútávon egyaránt (38). A sugárkezelés előtt a beteg vizeleti képességét helyre kell állítani, panaszait rendezni szükséges, vagy a radikális műtéti alternatívában kell gondolkodni.

A műtétet követően a lokálisan előrehaladott, nem szervre lokalizált, közepes vagy annál magasabb rizikójú daganatok esetében, amennyiben a PSA NADIR 0,01 ng/ml körüli értéket mutat, 2 hónappal a műtétet követően, halasztott (salvage), ellenkező esetben azonnali kiegészítő sugárkezelést kell végezni (19).

Szervre lokalizált prosztatadaganat esetén fontos kérdés, hogy mi történjen azokkal a betegeknél, akiknél a kuratív kezelés indokolt, de sem műtéti, sem sugárkezelésre nem alkalmasak. Gyógyszeres kezelés (ADT) ezen esetekben csak akkor indítható, ha a daganat lokálisan előrehaladott, kiemelten magas rizikójú, vagy nyirokcsomó-áttéteket igazoltunk. Alacsony, közepes, akár magas kockázat esetén önmagában gyógyszeres kezelés nem indítható (12, 14).

A generalizált prosztatarák elsővonalbeli kezelése

Összefoglalás: Generalizált prosztatarákban alapvető az ADT alkalmazása, amely a szérumtesztoszteron-érték kasztrációs szinten tartását célozza.

Huggins, Hodges és Scott 1941-ben bizonyították előrehaladott prosztata daganat az androgén-depriváció hatékonyságát (39). Ezt a felismerést 1966-ban fiziológiai és orvosi Nobel-díjjal jutalmazták. A következő évtizedekben a metasztatikus daganat kezelésére gyakorlatilag egyetlen lehetőségünk volt: az androgén-hormonszint csökkentése (40). Az ezredforduló után ez a helyzet megváltozott, számos új terápiás lehetőség jelent meg; sőt jelenik meg folyamatosan. A „hagyományos” androgén-depriváció továbbra is részét képezi a kezelésnek, de önmagában ma már csak ritkán alkalmazható (12, 14, 41–48). Az ezredforduló előtt a hormonmegvonás után várható túlélés mindössze egy év volt (40). Az új kezeléseknek köszönhetően – ha azokat időben indítjuk –, ma a várható átlagos túlélés meghaladja az 5 évet (12, 48).

Androgén-depriváció – mindig szükséges!

A metasztatikus prosztatarákos betegeknél a progresszió lassítása érdekében elengedhetetlen a tesztoszteronszint markáns csökkentése, kasztrációs szinten tartása (SeT <50 ng/dl vagy 1,7 nmol/l) (19). Ezt Androgén Deprivációs Terápiának (ADT) nevezük. A hormontermelés csökkenése műtétrel, vagy kémiai úton is történhet (49, 50). A modern kezelési lehetőségek szekvenciái jobb túlélést biztosítanak, mint az önmagában alkalmazott ADT, ezért az európai kezelési irányelvek szerint az ADT monoterápia metasztatikus prosztata daganat esetében nem javasolt (19)! Ugyanakkor az ADT-kezelés az összes generalizált prosztata daganatban alkalmazott kezelés része, ezért – a korszerűbb szisztémás kezelések mellett is – folyamatosan alkalmazni kell (50)!

A gold standardnak számító bilaterális orchiectomia során a mindkét oldali működő hereállomány kerül eltávolításra. A műtét egyszerű, gyors, akár helyi érzéstelenítésben is elvégezhető, és végleges megoldást jelent a megfelelő tesztoszteronszint elérésére (49). A betegek egy része nagy lelki megterhelésként éli meg a herék elvesztését, nekik a kémiai kasztráció jelenthet megoldást.

Az LHRH-agonisták nagy affinitással kötődnek az agyalapi mirigy LHRH-receptoraihoz. Folyamatos, erős stimulust létrehozva elnyomják a szervezet normális, pulzáló dinamikájú LHRH-termelését.

Ezek a gyógyszerek első alkalmazásukkor erős tesztoszteronszint-emelkedést – tesztoszteron-flare – hoznak létre (51). Néhány nap elteltével az LH-receptor downregulációja következtében kialakul a kívánt alacsony tesztoszteronszint.

LHRH-agonista gyógyszerek:

- buserelin,
- goserelin,
- leuprorelin,
- triptorelin.

A szakirodalom nem tesz különbséget a különböző LHRH-agonisták hatékonysága között (52).

Az LHRH-antagonisták nem hoznak létre kezdeti tesztoszteronszint-emelkedést, mert azonnal gátolják az LHRH-receptorokat, így a kasztrációs hormonszint gyorsan kialakul (19). A betegek egy része rosszul tolerálja a havonta adandó, esetenként fájdalmas subcutan injekciókat, ilyen esetben érdemes a beteget 3 havi LHRH-agonista gyógyszerre átállítani. Egyes szakirodalmi adatok szerint azonban az LHRH-antagonisták használata kedvezőbb lehet a PSA-emelkedés-mentes túlélés szempontjából (53).

Egyetlen LHRH-antagonista szer áll rendelkezésre:

- degarelix.

A degarelix elsőként választandó, biztonságosabb alternatíva kardiovaszkulárisan terhelt betegek esetében (54).

Az antiandrogén hatású szerek a periférián hatnak, az androgének kompetitív antagonistái. Alkalmazásuk ma háttérbe szorult. Generalizált prosztata daganat esetén az LHRH-agonista kezelés bevezetésekor, a kezdeti tesztoszteron-flare elkerülésére, legfeljebb egy hónapig szükségesek (19, 51).

Az európai kezelési irányelvek szerint antiandrogén monoterápia metasztatikus prosztata-gyógyszerek:

- bicalutamid,
- flutamid,
- nilutamid,
- cyproteron.

A gold standardnak számító folyamatos ADT-kezelés hőhullámokat, szexuális zavarokat és egyéb életminőséget rontó mellékhatásokat – pl. osteoporosis, izomvesztés, növekvő kardiovaszkuláris rizikó, demencia – okozhat (55). A terápiára jól reagáló, súlyos mellékhatásoktól szenvedő betegeknek jó alternatívát jelenthet az intermittáló ADT-kezelés. Egyes szakirodalmi adatok szerint azonban az intermittáló kezelés rövidebb túléléshez vezethet (56).

Oligometasztikus prosztatarák

Az onkológiai dogma szerint a lokalizált és a generalizált daganat két eltérő állapot, amely különböző kezelést igényel (1956 Keynes, 1980 Fischer). Ezzel szemben az ún. „spektrumterápia” hívei azt állítják, hogy a két állapot között folyamatos átmenet van, a daganat folyamatosan „fejlődik” (1894 Halstead, 1995 majd 2011 Hellmann és Weichselbaum). Ez azt jelenti, hogy létezik korai, kevés metasztázissal járó állapot, és létezik a már sok kialakult áttétet adó, késői állapot. A korai állapotot ma durva megközelítéssel az áttétek alacsony száma alapján különítjük el, és oligometasztikus daganatnak nevezzük (16, 17).

Az oligometasztázis nem pontosan definiált a szakirodalomban, prosztata daganat esetén pedig elméleti átfedést is találhatunk a „magas rizikójú” és a „magas volumenű” csoporttal. Ugyanakkor a gyakorlatban szerencsére a legtöbb esetben jól elkülönül a rengeteg áttétet és a csupán egy-két csontmetasztázissal rendelkező betegek csoportja.

Prosztata daganat oligometasztikus eseteiben igazolt, hogy a primer daganat eliminálása, illetve a metasztázisok kezelése eredményes, és javítja a beteg túlélési esélyeit. Bár más kezelési opciókkal (pl. műtét) elért eredmények is biztatónak tűnnek, a sugárkezelés túlélést növelő hatékonysága a prosztata daganat oligometasztikus eseteiben egyértelműen igazolt (57, 58).

A sugárkezelés előtt a kivizsgálás részeként PSMA- vagy Cholin PET/CT javasolt. Ezek a vizsgálatok jóval érzékenyebbek a hagyományos képalkotó modalitásoknál (59, 60).

Az ún. „alacsony volumenű” (Chartered) mHSPC esetén a prosztata radioterápiája javítja a túlélést (61). Itt fontos megjegyeznünk, hogy ezekben a vizsgálatokban „csak” a prosztata volt irradiálva, de a metasztatikus nyirokcsomók nem. Ugyan-

akkor szinkron áttétek esetén valamennyi lézió kezelése megfontolandó. A vizsgálatok alapján a klinikai gyakorlatban limitált számú hormonérzékeny oligometasztázis mellett érdemes sztereotaxiás kezelést végezni. Érdekes, hogy a vizsgált betegek nem kaptak ADT-t, tehát a sugárkezelés akár hormonterápia nélkül is alkalmazható (62).

A metasztatikus prosztaták elsővonalbeli gyógyszeres kezelése

Kemoterápia

Eisemberger 2004-ben igazolta, hogy a docetaxelkezelés meghosszabbítja a kasztrációrezisztens beteget túlélését (41). Logikusnak tűnt, hogy a korábban alkalmazott docetaxelkezelés előbb tudja támadni a tesztoszteron-független daganatos gócot, illetve a betegek is jobb állapotúak, mint a progresszió után. 2015-ben a CHAARTED-vizsgálat igazolta, hogy az ADT-kezelés mellett korán alkalmazott docetaxelkezelés csökkenti a klinikai progressziót, és javítja a túlélést. Különösen kifejezett volt a különbség a „magas volumenű” betegek csoportjában, ahol a túlélés 17 hónappal növekedett az önmagában alkalmazott ADT-kezeléshez képest (14)!

A docetaxelkezelés ugyan onkológiai osztályokon történik, de elengedhetetlen, hogy az urológiai kivizsgálás során még az ADT-kezelés megkezdése előtt azonosítsuk a „magas volumenű” csoportba tartozó, jó állapotú betegeket. A két kezelést egyszerre szükséges indítani (legfeljebb 90 nap eltérés engedélyezett) (12, 14). Ha a beteg az elhúzódó vizsgálatok miatt kiesik ebből az időablakból, akkor egyúttal jelentős túlélési előnyt is veszít.

Androgénreceptor-targetáló terápia (ARTA)

Abirateron-acetát + prednizonon (ABI-P): a tesztoszteron szintézisét gátolja.

Az abirateron-acetátot mineralokortikoid mellékhatásai miatt minden esetben kis dózisu szteroiddal (prednizonon) együtt szükséges adni (19).

Kasztrációrezisztens prosztata-daganatban eredményességét először docetaxelkezelésen átesett betegeknél igazolták (44), később docetaxelkezelésben nem részesült betegek esetén is hatékonynak bizonyult (45).

Az eredmények alapján a kemo-naiv esetekben is logikusnak tűnt korábbra hozni a kezelést. 2017-ben a LATITUDE-vizsgálat igazolta, hogy az ADT-vel együtt kezdett abirateron-acetát-kezelés is eredményes, a „magas rizikójú” „de novo” áttétes betegek esetén a 3 éves teljes túlélés 49%-ról 66%-ra emelkedett, a halálzási rizikó 38%-kal csökkent (12).

A kezelés alapvető feltétele, hogy megkezdése az ADT beállításával együtt történjen (legfeljebb 90 napon belül), ezért a klinikai állapotfelmérő (staging) vizsgálatokat ebben az esetben is el kell végezni, bármilyen terápiás döntés előtt.

Mindkét kezelés hatékonysága bizonyított jó általános állapotú beteg újonnan felismert metasztatikus prosztata-daganata esetén (mHSPC), különösen, ha a beteg a „magas volumenű” (docetaxel) illetve a „magas rizikójú” (abirateron-acetát) kritériumainak

megfelel (12, 14, 15). A korai docetaxel és a korai abirateron-acetát közötti összehasonlítás alapján a két kezelés között nem volt különbség a túlélésben (47). A kezelés onkoteam döntése alapján kezdhető meg, de csak az ADT beállításával egy időben, vagy rövid időn belül (12, 14). Éppen ezért kiemelten fontos, hogy az ADT-kezelés ne kezdődjön meg a vizsgálatok komplettálása és a végleges onkoteam döntése előtt.

Ha a beteg jó általános állapotú, kifejezetten aktív életet él, és megfelel a „magas rizikójú” kritériumoknak, akkor célszerűbb abirateron-acetát-kezelést ajánlani.

A „magas volumenű” daganattal rendelkező, jó állapotú (ún. kemo-fitt) betegek a docetaxelkezeléssel járnak jobban (12, 14, 47). Fontos kiemelni, hogy nem a két kezelés között döntünk, hanem a két kezelés sorrendjét, szekvenciáját választjuk meg! Ez azt jelenti, hogy az abirateron-acetát-kezelésen átesett betegek docetaxelkezelésben, míg a docetaxelkezelésben részesültek abirateron-acetát-kezelésben részesülhetnek progresszió esetén (12, 47). Fontos a betegek figyelmét felhívni arra, hogy a teljes kezelés során több, egymás után következő kezelésben fognak részesülni; most csupán az első lépcső kiválasztása történik meg.

Éppen ezért arra is ügyelnünk kell, hogy csak kifejezetten jó állapotú betegnek ajánljunk abirateron-acetát-kezelést, aki az esetleges progresszió mellett várhatóan még alkalmas lesz kemoterápiára is.

Gyenge általános állapotú, tünetekkel rendelkező betegek várhatóan nem fognak profitálni a kombinációs kezelésből. Ezekben az esetekben – onkoteam döntés alapján – továbbra is az önmagában alkalmazott ADT-kezelés javasolt (19).

Új generációs androgénreceptor-blokkolók – „lutamidok”:

- enzalutamid (ENZ),
- apalutamid (APA).

A jövőben várható a terápiás lehetőségek további bővülése. Az apalutamid és az enzalutamid két, új generációs hormonszintézisgátló – amelyek szintén az ARTA-csoportba tartoznak. A prosztata-daganat komplex kezelésében mindkét gyógyszer régóta szerepet kapott, azonban első vonali kezelésként hatékonyságukat csak most igazolták (13, 63). Mivel európai alkalmazási engedéllyel bírnak, Magyarországi alkalmazásuk is rövidesen várható, újonnan felismert, jó állapotú metasztatikus prosztata-daganat esetén (mHSPC).

A helyes terápiás szekvenciát *Maráz és munkatársai* 2020-ban a Magyar Onkológiában közzétett folyamatábra alapján javasolt indikálni (15).

Fontos kiemelni, hogy a gyógyszerek hatékonyságát minden metasztatikus prosztata-daganat esetén igazolták, így a jövőben (ezen készítmények alkalmazásakor) a „magas volumenű” és „magas rizikójú” esetek megkülönböztetése már nem lesz szükséges.

Következtetések

A prosztaták komplex terápiájának indikációja minden esetben a betegség klinikai stádiuma, rizikóbesorolása és a beteg általános állapota, valamint óhaja alapján kerül meghatározásra. A prosztaták multimodális kezelésével elért eredmények-

ben az utóbbi években tapasztalt pozitív változásokhoz elengedhetetlen, hogy minden stádiumban komplex, kombinált kezelésekben gondolkozzunk. A betegek első jelentkezésekor felállított terápiás terv meghatározó, mert a megfelelő kezelési irány hosszabb élettartamot, több tünet- és panaszmentes évet jelent. Nagyon fontos ezért, hogy bármely kezelés megkezdése előtt a kezelőorvos által javasolt terápiás tervről onkoteam döntsön!

Rövidítések

ABI-P=abirateron-acetát + prednizolon; ADT=androgén deprivációs terápia; AS=aktív surveillance (szoros megfigyelés); BT=brachiterápia; CT=komputertomográfia; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; GS=Gleason Score; HDR BT=high-dose rate BT (magas dózisszintű brachiterápia); I=jód; Ir=iridium; ISUP=International Society of Urological Pathology; CRPC=metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák; mHNPc=metasztatikus hormonnáiv prosztatarák; mHSPC=metasztatikus hormonszenzitív prosztatarák; mpMRI=multiparametrikus mágnesrezonancia képalkotás; NAADT=neoadjuváns ADT; nmCRPC=nonmetasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák; PET CT=CT-vel kombinált pozitronemissziós tomográfia; SA=prosztatáspecifikus antigén; PSADT=PSA duplázódási idő; PSMa=prosztatáspecifikus membránantigén; RDV=rectalis digitális vizsgálat

Az adekvát terápia és annak a megfelelő evidenciákon alapuló szekvenciában történő alkalmazása már a kezelőorvos és az adott intézmény onkológiai bizottságának felelőssége. Amennyiben helyes konszenzus alapján, megfelelő kezelési stratégia szerint zajlik a terápia, a korábbi évtizedek gyakorlatával összehasonlítva akár 5-10 éves előnyt élvezhetnek az egyébként szomorú sorsra ítélt áttételes prosztatabeteg betegek, ráadásul ezt az időt jobb életminőséggel tölthetik.

Irodalom

- Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rákmorbilitás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 2017; 158: 84–89. <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30654>
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–655. <https://doi.org/10.1097/00000421-198212000-00014>
- Stamey TA, Yang N, Hay AR et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987; 317: 909–916. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>
- Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer ERSPC. *Rotterdam Eur Urol* 2008; 54: 581–588. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2008.03.104>
- Zigeuner R, Schips L, Lipsky K et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology* 2003; 62: 883–887. <https://doi.org/10.1016/s0090-429503.00663-0>
- Drost FH, Osses DF, Nieboer D et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019. CD012663. <https://dx.doi.org/10.1002/2f14651858.CD012663.pub2>
- Briganti A, Passoni I, Ferrari M et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol* 2010; 57: 551–558. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.12.023>
- Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122–2127. <https://doi.org/10.1097/01ju.0000123981.03084.06>
- von Eyben FE, Kairemoet K. Meta-analysis of 11C-choline and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nud Med Commun* 2014; 35: 221–230. <https://doi.org/10.1097/mnm.0000000000000040>
- Perera M, Papa N, Roberts M et al. Gallium-68 Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2020; 77: 403–417. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>
- Gabriele D, Collura D, Oderda M et al. Is there still a role for computed tomography and bone scintigraphy in prostate cancer staging? An analysis from the EUREKA-1 database. *World J Urol* 2016; 34: 517–523. <http://dx.doi.org/10.1016/s1569-905615.60915-0>
- Fizazi K, Tran N, Fein L et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 352–360. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1704174>
- Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 13–24. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903307>
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737–746. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503747>
- Maráz A, Géczi L, Bíró K, Küronya Zs. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/ áttétes prosztatabeteg betegek gyógyszeres kezelésében. *Magyar Onkol* 2020; 64: 263–272.
- Ost P, Reynnders D, Decaestecker K et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446–453. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.75.4853>
- Ost P, Bossi A, Decaestecker K et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 67: 852–863. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.09.004>
- Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer. *Cancer Care Ontario Guideline. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. J Clin Oncol* 2016; 34: 2182–2190. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.65.7759>
- Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Bourke L et al. members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Retrieved from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> 2020.07.19.
- Rider JR, Sandin F, Andrén O et al. Long-term outcomes among non-curatively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur Urol* 2013; 63: 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.001>
- Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3379–3385. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.5764>
- Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer – results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 312–322.
- Thomsen FB, Brasso K, Klotzet LH et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—a systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109: 830–835. <https://doi.org/10.1002/jso.23584>
- Ilic D, Evans SM, Allant CA et al. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9: CD009625. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009625.pub2>
- Hatzinger M, Hubmann R, Moll F et al. The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci. *Aktuelle Urol* 2012; 43: 228–230. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1324651>
- Neill MG, Louie-Johnsun M, Chabert C et al. Does intrafascial dissection during nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy compromise

- cancer control? *BJU Int* 2009; 104: 1730–1733. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2009.08670.x>
27. Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ et al. The impact of surgical approach nerve bundle preservation versus wide local excision. on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 172: 1328–1332. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000138681.64035.dc>
 28. Briganti A, Larcher A, Abdollah F et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012; 61: 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>
 29. Kumar S, Shelley M, Harrison C et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006019. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006019.pub2>
 30. Haglind E, Carlsson S, Stranne J et al. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol* 2015; 68: 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.02.029>
 31. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 43–54. <https://doi.org/10.1016/s1470-204511.70293-5>
 32. Gou, W., Sun, Y. C., Bi, J. Q. et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventional radiotherapy in patients with intermediate- to high-risk localized prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2019; 19: 1063. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6285-x>
 33. Miralbell R. Stereotactic body radiotherapy for prostate cancer: treatment approaches and clinical outcomes. *J Radiosurg SBRT* 2011; 1: 147–154.
 34. Zamboglou N, Tselis N, Baltas D et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy for clinically localized prostate cancer: treatment evolution and mature results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 672–678. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.07.004>
 35. Matzinger O, Duclos F, van den Bergh A et al. Acute toxicity of curative radiotherapy for intermediate- and high-risk localised prostate cancer in the EORTC trial 22991. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2825–2834. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.07.009>
 36. Hoskin P, Rojas A, Ostler P et al. High-dose-rate brachytherapy alone given as two or one fraction to patients for locally advanced prostate cancer: acute toxicity. *Radiation Oncol* 2014; 110: 268–271. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.09.025>
 37. King CR, Collins S, Fuller D et al. Health-related quality of life after stereotactic body radiation therapy for localized prostate cancer: results from a multiinstitutional consortium of prospective trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 87: 939–945. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.08.019>
 38. Stone NN, Winoker JS, Kaplan SA et al. Factors influencing long-term urinary symptoms after prostate brachytherapy. *BJU Int* 2018; 122: 831–836. <https://doi.org/10.1111/bju.14365>
 39. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293–297.
 40. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506–2513. <https://doi.org/10.1200/jco.1999.17.8.2506>
 41. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512. <https://doi.org/10.1056/nejmoa040720>
 42. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154. <https://doi.org/10.1016/s0140-673610.61389-x>
 43. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017; 35: 3189–3197. <https://doi.org/10.1200/jco.2016.72.1068>
 44. Fizazi K, Scher HI, Molina A et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 983–992. <https://doi.org/10.1016/s1470-204512.70379-0>
 45. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer COU-AA-302: final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–160. <https://doi.org/10.1016/s1470-204514.71205-7>
 46. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017; 71: 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.07.032>
 47. 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: 1163–1177. <https://doi.org/10.1016/s0140-673615.01037-5>
 48. 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: 338–351. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1702900>
 49. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988; 61: 143–145. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.1988.tb05063.x>
 50. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61: 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.08.026>
 51. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58: 5–9. <https://doi.org/10.1016/s0090-429501.01235-3>
 52. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566–577. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-132-7-200004040-00009>
 53. Crawford ED, Shore ND, Moul JW et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014; 83: 1122–1128. <https://doi.org/10.1016/j.urol.2014.01.013>
 54. Higano CS, Crawford ED, Shore ND et al. Risk of cardiovascular events with degarelix versus leuprolide after biochemical relapse of prostate cancer: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 151–151. DOI: 10.1200/jco.2015.33.7_suppl.151
 55. Kumar RJ, Barqawi A, Crawford ED et al. Adverse events associated with hormonal therapy for prostate cancer. *Rev Urol* 2005; 7: S37–S43. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1477613/>
 56. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314–1325. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1212299>
 57. Heidenreich A, Pfister D, Porres D et al. Cyto-reductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study. *J Urol* 2015; 193: 832–838. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.09.089>
 58. Phillips R, Shi WY, Deek M et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic prostate cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 650–659. doi:10.1001/jamaoncol.2020.0147
 59. Zschaek S, Lohaus F, Becket M et al. PSMA-PET based radiotherapy: a review of initial experiences, survey on current practice and future perspectives. *Radiat Oncol* 2018; 11: 13-90. <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1047-5>
 60. López E, Lazo A, Gutiérrez A et al. Influence of 11C-choline PET/CT on radiotherapy planning in prostate cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2014; 20: 104–112. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.rpor.2014.11.008>
 61. Burdett S, Boevé L M, Ingleby F C. et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 76: 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>
 62. Palacios-Eito A, Béjar-Luque A, Rodríguez-Liñán M et al. Oligometastases in prostate cancer: Ablative treatment. *World J Clin Oncol* 2019; 10: 38–51. <https://doi.org/10.5306/wjco.v10.i2.38>
 63. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381: 121–131. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1903835>