

A nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák

Riesz Péter dr., Szűcs Miklós dr., Szalontai János dr., Horváth András dr.

Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinika és Andrológiai Centrum, Budapest (igazgató: Nyirády Péter dr.)

Levelezési cím: Dr. Riesz Péter
SE Urológiai Klinika
1082 Budapest, Úllői út 78/b
E-mail: rieszp@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÁS

A prosztatarák a leggyakoribb urológiai rosszindulatú megbetegedés. A szerzők jelen tanulmányukban a nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák definícióját, epidemiológiai adatait, diagnosztikáját és kezelési lehetőségeit tárgyalják. Az nmCRPC-s betegek egyharmadánál két éven belül metasztázis alakul ki. A betegeknek csak 2-8%-a tartozik ebbe a csoportba, de jelentőségét az adja, hogy a magas rizikójú betegek kezelésére az elmúlt években hatékony készítményeket fejlesztettek ki. 2018 óta három gyógyszerrel is sikerült a metasztázismentes időt, a tünetmentes időt és a teljes túlélés idejét is megnövelni. Ennélfogva az onkológusok és urológusok legfontosabb feladata, hogy a kezelésük alatt álló betegek között észleljék azokat a nem metasztatikus kasztrációrezisztens eseteket, akiknek magas a rizikójuk a csontáttét kialakulására, mert lehetőségük van a hosszabb tünetmentes és teljes túlélés biztosítására.

KULCSSZAVAK

PROSZTATARÁK, NEM METASZTATIKUS, KASZTRÁCIÓREZISZTENS, HORMONTERÁPIA, ANDROGÉNMEGVONÁSOS TERÁPIA, KEMOTERÁPIA, ANDROGÉNRECEPTOR-ELLENES KEZELÉS

Non-metastatic castration resistant prostate cancer

SUMMARY

Prostate cancer is the most common urological malignancy. In this review, the authors discuss the definition, epidemiological data, diagnostics and treatment options of non-metastatic castration resistant prostate cancer. One-third of patients with nmCRPC develop metastases within two years. Only 2-8% of patients belong to this group, but its significance is due to the fact that effective medication have been developed for the treatment of high-risk patients in recent years. Since 2018, it has been possible to increase the metastasis-free time, the symptom-free time and the overall survival time with three drugs. Therefore, the most important task of oncologists and urologists is to detect among the patients under their treatment those non-metastatic castration-resistant cases who have a high risk of developing bone metastases, because they have the opportunity to ensure longer symptom-free and complete survival.

KEYWORDS

PROSTATE CANCER, NON-METASTATIC, CASTRATION-RESISTANT, HORMONAL THERAPY, ANTIANDROGEN THERAPY, ANDROGEN RECEPTOR TARGET THERAPY

A prosztatarák világszerte a második leggyakrabban diagnosztizált rosszindulatú daganatos megbetegedés. A kezelési lehetőségek tekintetében a legnagyobb fejlődésen ment keresztül az urológiai daganatok között. Ez többek között annak köszönhető, hogy nagyon magas az incidenciája, és van egy speciális tulajdonsága, az androgénreceptor útvonalon keresztüli hormonérzékenysége. A két tényből kifolyólag évtizedek óta az egyik legjobban kutatott területe az onkológiának (1–3). A kezelési lehetőségek tekintetében a legújabb kori fordulalmat a kasztrációrezisztencia megismerése és fogalmának bevezetése hozta. A kétezres évek elején jelentek meg olyan kutatási eredmények, amelyek azt igazolták, hogy a standard hormonmegvonásos kezelés során, a szérumban mért kasztrációs tesztoszteronszint ellenére a prosztataráksejtekben belül magas tesztoszteronértékek detektálhatóak (4–7).

Ezután 2010-től bevezették a kasztrációrezisztens prosztatarák fogalmát, amikor a standard hormonkezelésekre már nem reagáló betegségnél, az új típusú hormonális hatóanyagokkal (androgen receptor target therapy, ARTA) sikerült terápiás választ kapni, és a betegek életét meghosszabbítani (3, 8–18). Jelen dolgozatban egy olyan betegcsoporttal foglalkozunk, amelynek tagjai kasztrációrezisztens prosztatarákban szenvednek, de konvencionális képalkotó vizsgálatokkal metasztázis nem mutatható ki náluk. Ez a nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák (nmCRPC) régebben is létezett, de külön entitásként való említése az új típusú hormonális kezelések időszakában vált relevánssá (3, 13). Miután a képalkotó vizsgálatok – beleértve akár a PSMA PET-CT-t is – nem adnak sejszintű diagnózist, így joggal feltételezhető az, hogy ezen betegeknek is van már áttétük, csak kimutatni nem tudjuk az adott pillanatban (19). Ebből

a gondolatmenetből kiindulva elképzelhető, hogy a közeljövőben már nem is fogjuk külön csoportként említeni az nmCRPC-t. Mindenesetre a prosztaták biológiáját és az áttétképzésének gyakran lassú természetét jól ismerő kutatók szerint, bár ebben természetesen nem lehet teljes konszenzus, elképzelhető, hogy a betegek szempontjából jobb, ha még nem ismerjük fel a fent említett mikrometasztázisokat. Erre utal a 2023-as EAU-irányvonalban olvasható megjegyzés, miszerint: Az érzékenyebb képalkotó technikákkal, mint például a PSMA PET-CT vagy a teljestest-MRI, több betegnél diagnosztizálnak korai mCRPC-t. Azonban az továbbra sem világos, hogy a PSMA PET-CT használata ebben a helyzetben javítja-e a terápiás eredményeket (3, 14, 15).

Epidemiológiai adatok

Hazánkban évente 4600 betegnél fedezünk fel prosztatákat, amely a férfiak második leggyakoribb rosszindulatú daganata. A nemzetközi epidemiológiai adatok alapján a prosztaták betegek 2-8%-át adják az nmCRPC-esetek, így évente 100-400 beteggel számolhatunk Magyarországon (1, 2, 11).

Fontos kérdés, hogy hol és mikor találhatunk ilyen betegeket. Leggyakrabban a kuratív kezelés után jelentkező biokémiai relapszust követő hormonmegvonásos (ADT) terápia után. A kuratív kezelés jelen esetben a radikális prostatectomia vagy sugárkezelés, tehát az említett terápiák után követett betegeknél találkozhatunk az nmCRPC-vel (3, 14).

Definíció és diagnosztika

Kasztrációrezisztensnek nevezzük a prosztatát, ha a folyamatos adott ADT-kezelés mellett a szérumban kasztrációs értéken van a tesztoszteron (<50 ng/dl vagy <1,7 nmol/l), és közben biokémiai progresszió következik be. Ez azt jelenti, hogy a prosztataspecifikus antigén (PSA) meghaladta a 2 ng/ml-t, és a három egymást követő héten mért emelkedett PSA-szint kétszer 50%-kal afelett van (3). Nem metasztatikusnak nevezzük, ha a betegnél a hagyományos képalkotó eljárások, a kontrasztanyagot komputertomográfia és a teljes csontszcintigráfias vizsgálat nem igazol áttétet. A diagnosztikai vizsgálatok tekintetében egy nemzetközi konszenzus a RADAR group (Radiographic Assessment of Detection of Advanced Recurrence) javaslata szerint kell eljárni. Tünetmentes betegnél a csontizotóp- és a CT-vizsgálatot akkor javasolják, ha PSA értéke eléri a 2 ng/ml-t, ezt meg kell ismételni, amikor a PSA elérte az 5 ng/ml-t, majd minden PSA-kettőződésnél. Tünetes betegeknél a PSA-tól függetlenül el kell végezni a vizsgálatokat (3, 20–22).

Kórlefolyás

A nemzetközi vizsgálatok alapján az emelkedő PSA esetén a betegek kb. 1/3-ában két éven belül kialakul a csontáttét. Az első csontmetasztázis megjelenési idejével a kiindulási PSA-értéket, a PSA-sebességet és a PSA duplikációs idejét (PSADT) hozták összefüggésbe. Ennek gyakorlati jelentősége, hogy a rövid PSADT-

vel rendelkező betegeknél a legmagasabb a valószínűsége a korai metasztázisnak, így az értéke szerint elkülönítünk egy magas rizikójú nmCRPC-csoportot. A klinikai vizsgálatokba a magas rizikójú csoportból választottak betegeket, akiknél az induló PSA 10 ng/ml feletti, és a PSADT 10 hónap alatt volt (3, 14, 15).

Kezelési célok és lehetőségek

A felfedezéskor még szervre lokalizált prosztaták esetén az a célunk, hogy kuratív kezeléssel teljesen meggyógyítsuk betegeinket. A nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztaták esetén más célokat kell megfogalmaznunk, mert teljes gyógyulást ebben a stádiumban nem lehet elérni. Ilyenkor a terápiás tervünk meghosszabbítani az első áttét megjelenésig eltelt időt, ezáltal meghosszabbítani a tünetmentes túlélést, és végül meghosszabbítani a teljes túlélést. 2019-ig erre csak úgy volt lehetőségünk, ha a beteget klinikai vizsgálatba választottuk be. Ezenkívül meg lehetett próbálni a radikális prostatectomia után kialakult nmCRPC esetében a salvage sugárkezeléssel vagy az elsővonali sugárkezelés után kialakult nmCRPC után a salvage prostatectomiával. A fentiek a prosztaták nem metasztatikus kasztrációrezisztens stádiumában alacsony ajánlási szintű kezelések voltak, hasonlóan a docetaxel-kemoterápia indikálásával. Ez utóbbit a metasztatikus prosztata daganat kezelésére törzskönyvezték (3–12).

A gyógyszerkutatásoknak és a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztaták 2010 óta forradalmian megváltozott kezelési lehetőségeinek köszönhetően az nmCRPC-s betegek tünetmentes és teljes túlélésében is nagy előrelépésnek lehettünk szemtanúi (6–9). Három hatóanyaggal történtek sikeres klinikai vizsgálatok, amelyek közül az apalutamid és az enzalutamid III. fázisú vizsgálata 2018-ban, a darolutamid vizsgálata 2019-ben zárult le sikeresen. A gyógyszerek az új típusú hormonterápiák (ARTA) közé tartoznak, úgynevezett hormonreceptor-blokkolók. A három vizsgálatnak a felépítése hasonló volt. A beválasztási kritériumok közé tartozott, hogy konvencionális képalkotó vizsgálatokkal kimutatható áttéttel a beteg nem rendelkezhetett, viszont magas rizikója volt a metasztázis kialakulására, mert a PSADT-je 10 hónap alatti volt. A vizsgálatok elsődleges végpontja a metasztázismentes túlélés ideje volt. Másodlagos végpontként a tünetmentes időt és a teljes túlélés idejének vizsgálatát célozták meg. A hasonló felépítésű kettős vak multicentrikus, III. fázisú, randomizált vizsgálatokban az ADT plusz placebót hasonlították össze az ADT plusz apalutamiddal (SPARTAN), enzalutamiddal (PROSPER) vagy darolutamiddal (ARAMIS) (23–25).

Elsőként a SPARTAN-vizsgálat eredményeit publikálták (23). A beválasztás után 1207 nem metasztatikus CRPC-betegben végezték a kettős vak randomizált vizsgálatot. A metasztázismentes túlélés (MFS) szignifikánsan jobbnak bizonyult az apalutamiddal kezelt betegeknél (40,5 vs. 16,2 hónap; HR: 0,28; 95% CI: 0,23–0,35; p<0,001). Az első tünetig eltelt idő (PFS) is szignifikánsan jobb értéket mutatott azoknál, akik apalutamidot kaptak (HR: 0,45; 95% CI: 0,32–0,63; p<0,001). A vizsgálatban az apalutamid szignifikánsan meghosszabbította a kemoterápia szükségességéig eltelt időt (0,63; 95% CI: 0,49–0,81; p=0,0002) és a PSA-progresszióig eltelt időt (HR: 0,07; 95% CI: 0,06–0,09;

$p < 0,0001$). Mellékhatások tekintetében az apalutamidkaron a placebokarhoz képest magasabb arányban jelentkezett a bőrképződés (23,8% versus 5,5%), a hypothyreosis (8,1% versus 2%) és a csonttörések (11,7% versus 6,5%). A teljes túlélés (OS) végső elemzése – medián 52 hónapos követésnél – a medián OS jelentős növekedését igazolta az apalutamid + ADT-vel, szemben a placebo + ADT-vel (73,9 vs. 59,9 hónap; HR: 0,784).

A következő vizsgálat a PROSPER volt, amelyben 1401 nmCRPC-beteget randomizáltak (24). A vizsgált hatóanyag az enzalutamid, amely 2018-ig már törzskönyvezve volt a metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarák első- és másodvonalbéli kezelésére is. A PROSPER-vizsgálatban egy harmadik indikációban, az nmCRPC-betegeknél igazolta, hogy jelentősen meghosszabbítja a medián MFS-t (36,6 hónap vs. 14,7 hónap; $p < 0,0001$). Megnövelte annak az idejét, amikor a kezelőorvosok terápiaváltásra kényszerültek progresszió miatt (39,6 hónap vs. 17,7 hónap; $p < 0,0001$), és a PSA-progresszió ideje is szignifikánsan megnőtt (37,2 hónap vs. 3,9 hónap; $p < 0,0001$) összehasonlítva a placebóval. A teljes túlélés végső elemzése medián 67,0 hónap volt az enzalutamidkaron, és 56,3 hónap a placebokaron (HR: 0,73; 95% CI: 0,61–0,89; $p = 0,0011$). A nemkívánatos események gyakrabban jelentkeztek az enzalutamidnál, mint placebo esetén (bármilyen súlyosságú mellékhatás: 87% vs. 77%; grade 3-as mellékhatások: 31% vs. 23%; súlyos grade 4-es mellékhatások: 24% vs. 18%).

A darolutamid volt a harmadik hatóanyag, amelyet engedélyeztek az nmCRPC kezelésére (25). Az ARAMIS-vizsgálatban 1502 beteg vett részt. Hasonlóan az előzőleg bemutatott két vizsgálathoz, az ARAMIS-ba bevalogatott betegek is magas kockázatúak voltak (PSADT ≤ 10 hónap), és előzetesen a hagyományos képalkotásokkal, a mellkas-, a has- és kismedence CT-vizsgálattal, illetve technéciumizotópos csontvizsgálattal zárták ki a metasztázis lehetőségét. A vizsgálatban a medián metasztázismentes túlélés 40,4 hónap volt darolutamiddal, és 18,4 hónap placebóval (HR: 0,41; 95% CI: 0,34–0,50). A végső OS-elemzés alapján a darolutamid is szignifikáns OS-előnyöket mutatott (HR: 0,69; 95% CI: 0,53–0,88; $p < 0,003$). Megnyújtotta a fájdalom progressziójához eltelt időt (40,3 vs. 25,4 hónap; HR: 0,65; 95% CI: 0,53–0,79; $p < 0,0001$). Az ARAMIS-vizsgálatba csak a fáradékonyosság volt olyan, a kezeléssel összefüggő mellékhatás, amely 10%-nál gyakrabban jelentkezett (12,1 vs. 8,7%). A grade 3–5. fokú mellékhatások tekintetében közel hasonló eredmények születtek a kezelt és a placebocsoportban, 24,7% a darolutamidkaron, és 19,5%-kal a placebokaron. A végső elemzések szerint a hosszabb követési idő és kezelési időtartam után is alacsony maradt a darolutamidkaron a mellékhatások incidenciája, beleértve a központi idegrendszeri nemkívánatos eseményeket is.

Mind a három vizsgálat szignifikáns metasztázismentes túlélési előnyt mutatott. A vizsgálatok eredményei az új hatóanyagokkal a teljes túlélésben is előnyt mutattak, több mint 30 hónapos követés után. Tekintettel arra, hogy a betegek többségében tünetmentesek, jó életminőséggel rendelkeznek, és az új generációs AR-blokkoló készítményekkel hosszú távú kezelést végzünk, feltétlenül figyelembe kell venni a lehetséges mellékhatásokat, és a beteget ezekről megfelelően tájékoztatni kell.

A nagy kérdés

Utaltunk már a kézirat elején arra, hogy nem biztos, hogy a jövőben az nmCRPC egy önálló klasszifikációként fog megjelenni a prosztatarák diagnosztikai és kezelési sorában. A kérdés, hogy mikor tudjuk igazolni a metasztázis megjelenését, nagyban függ a képalkotás minőségétől és alkalmazási formájától. Jelenleg a konvencionális képalkotó vizsgálatokkal kell kizárni az áttétet. A jövőben a modern képalkotások, mint a PSMA PET-CT, a teljestest-MRI vagy a keringő tumormarkerek bevezetése a diagnosztikai sorba, jelentősen átirhatják a jelenleg érvényben lévő irányvonalakat (3, 19–22).

2019-ben Fendler a multicentrikus tanulmányában hat PET-központ eredményeit elemezve igazolta, hogy a PSMA PET-CT-vizsgálat az előzetesen nem metasztatikus magas rizikójú, kasztrációrezisztens prosztatarákos betegek 55%-ában talált áttétet (26). 6 PET-központ PSMA PET adatbázisát elemezték retrospektíven, áttekintve az összes vizsgálatot, amelyet prosztatarákos betegen kértek. 8825 ilyen vizsgálat történt, és ezek közül választották ki azt a 200 beteget, akik megfeleltek a SPARTAN-vizsgálat beválasztási kritériumának. A PSMA PET-CT ezen betegek 55%-ában mutatott ki M+ betegséget, úgy, hogy a hagyományos képalkotással nem volt kimutatható metasztázis. A betegeknél a PSADT ≤ 10 hónapos, és a Gleason-pontszám ≥ 8 volt. Egyébként a PSMA PET a 200 beteg közül 196-ban volt pozitív. Összességében 44%-uknál volt kismedencére lokalizálódó a betegség, ebből 24%-ban lokálisan a prosztataágyban igazolódott kiújulás, és 55%-uk szenvedett már M1-betegségben a negatív hagyományos képalkotás ellenére. A szerzők véleménye szerint a hasonló kiindulási jellemzők a PSMA PET-pozitív betegek és a SPARTAN-vizsgálatban részt vevő betegek között azt sugallják, hogy ezek a betegek mindannyian ugyanazon a ponton lehetnek a prosztatarákjuk lefolyásának történetében. Ismerve az nmCRPC kezelésében sikert mutató gyógyszerek eredményeit és a prosztatarák onkológiai kezelésének szekvencionális elvét, nem tudjuk még biztonsággal kijelenteni, hogy a betegek előnyt tudnak-e szerezni abból, ha az áttéteket korábbi időpontban mutatjuk ki. Így a jövő kérdése marad, hogy a modernebb képalkotó eljárások mikor és milyen stádiumban kerülnek be a diagnosztikai sorba, mert ez vélhetőleg jelentősen át fogja írni a kezelési eljárásokat is.

Összefoglalás

A legfontosabb feladatunk, hogy betegeink közül észleljük és kiemeljük azokat, akik a nem metasztatikus kasztrációrezisztens prosztatarákos csoportba tartoznak, de magas a rizikójuk a csontáttét kialakulására. Ehhez a betegkövetés során rendszeres PSA- és tesztoszteronmérésre van szükség. Az elmúlt évek vívmánya, hogy az nmCRPC-s betegeink számára az új típusú hormonkészítményekkel lehetőségünk van az első áttét megjelenési idejét szignifikánsan elnyújtani, így az életminőségüket javítani, és a vizsgálatok tanúsága szerint a teljes túlélést is meghosszabbítani.

Irodalom

- Kásler M, Ottó Sz, Kenessey I. A rák morbilitás és -mortalitás jelenlegi helyzete a Nemzeti Rákregiszter tükrében. *Orv Hetil* 2017; 158: 84–89. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30654>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; 79(2): 263–282. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046>
- 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.
- 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>
- 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/S1470-2045\(12\)70379-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70379-0)
- 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/S0140-6736\(10\)61389-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X)
- 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>
- 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>
- 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>
- Riesz P, Nyirády P. Újdonságok a prosztaták diagnosztikájában és kezelésében. *Orvos Hetilap* 2016; 157: 410–414. <https://doi.org/10.1556/650.2016.30363>
- Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31(30): 3800–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.6716>
- Howard LE, Moreira DM, Hoedt AD, et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2017; 120(5B): E80–E86. <https://doi.org/10.1111/bju.13856>
- Fazekas F, Maráz A, Lakosi F, Buzogány I, Beöthe T. A prosztaták elsővonalbeli kezelése stádium- és rizikóbeosztás szerint. *Magyar Urológia* 2021; 33: 163–170.
- Maráz A, Gécsi L, Bíró K, Küronya Zs. Terápiás szekvenciák az előrehaladott/áttétes prosztatadaganatok gyógyszeres kezelésében. *Magyar Onkol* 2020; 64: 263–272.
- Küronya Zs, Bíró K, Maráz A, Gécsi L. The modern treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Magyar Onkol* 2019; 63: 41–50.
- 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>
- Maráz A, Gécsi L, Küronya Zs. New therapeutic options for hormone sensitive prostate cancers. *Magyar Onkol* 2019; 63: 33–39.
- 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>
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1402–18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702>
- Crawford ED, Stone NN, Yu EY, et al. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; 83: 664–9. <https://doi.org/10.1016/j.jurology.2013.10.026>
- Perera M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in MPC-updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 77: 403–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.01.049>
- Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
- Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2465–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
- Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 1235–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>
- Fendler PW, Weber M, Hofman MS, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography in Men with Non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2019; 25(24): 7448–7454. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1050>