

Primárna liečba metastatického karcinómu prostaty

MUDr. Matej Hrnčár¹, MUDr. Marek Lafférs¹, MUDr. Jozef Breznický², MUDr. Ján Šulgan³,
MUDr. Juraj Sokol, PhD.⁴, PhD., MUDr. Juraj Chudej, PhD.⁴

¹Onkologická klinika SZU, FNsP FDR Banská Bystrica

²Ortopedická klinika SZU, FNsP FDR Banská Bystrica

³Urologická klinika JLF UK a UNM Martin

⁴Klinika hematológie a transfuziológie JLF UK a UNM Martin

Viac ako 50 rokov bola liečba primárne metastatického karcinómu prostaty takmer výlučne záležitosťou hormonálnej liečby. Až v roku 2015 kombinácia hormonálnej liečby s chemoterapiou na báze docetaxelu dokázala predĺženie prežívania oproti štandardnej liečbe takmer o rok, čo je pri metastatickom nádorovom ochorení prevratné. V súčasnosti sa vedú diskusie, ako tento benefit prekonať. V prehľade uvedieme prognostické faktory pri liečbe metastatického ochorenia, primárnu hormonálnu terapiu, možnosti jej kombinácie s chemoterapiou. Venujeme sa úlohe rádioterapie, chirurgickej liečby ako aj „novej hormonálnej liečby“ pri terapii primárne metastatického ochorenia.

Kľúčové slová: karcinóm prostaty, hormonálne senzitivné ochorenie, docetaxel

Primary treatment of metastatic prostate cancer

Over 50 years of treatment of primary metastatic prostate cancer was almost exclusively a matter of hormonal treatment. In 2015, docetaxel demonstrated a persistent prolongation of survival of more than a year. At present, the debate is about how to overcome this benefit. In our article we will deal with prognostic factors in the treatment of metastatic disease, primary hormone therapy, the possibilities of its combination with chemotherapy. We will approach the role of radiotherapy, surgical treatment as well as „new hormone therapy“ in the treatment of primary metastatic disease.

Key words: prostate cancer, hormone sensitive disease, docetaxel

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(5): 350–353

Úvod

Až 11 % novodiagnostikovaných karcinómov prostaty je v štádiu metastatického ochorenia. Títo muži majú 31-percentnú šancu 5-ročného prežívania. Cieľom liečby pokročilého ochorenia, na rozdiel od liečby lokalizovaného karcinómu prostaty, kde cieľom je vyliečenie, je oddiaľovanie progresie, zlepšenie prežívania, zachovanie kvality života a v konečnom dôsledku paliatívne ošetrovanie komplikácií (10). V našom článku sa budeme venovať prognostickým faktorom pri liečbe metastatického ochorenia, primárnej hormonálnej terapii, možnostiam jej kombinácie s chemoterapiou. Priblížime si úlohu rádioterapie, chirurgickej liečby ako aj „novej hormonálnej liečby“ pri primárne metastatickom ochorení.

Prognostické faktory

Skupina pacientov s novodiagnostikovaným metastatickým karcinómom prostaty je veľmi heterogénna. Bolo navrhnutých viacero prognostických faktorov (počet a lokalizácia kostných metastáz, viscerálne metastázy, Gleason skóre, výkonnostný stav, iniciálna hodnota PSA – prostatový špecifický antigén, hladina alkalického fosfatázy), ale ani jeden nebol vyhodnotený v rámci priameho porovnania (1, 2). V klinických štúdiách

Tabuľka 1. Prognostické skupiny podľa SWOG 9346 (podľa 4)

	PSA 7 mesiacov ADT	Medián prežívania
Skupina č. 1	< 0,2 ng/ml	75 mesiacov
Skupina č. 2	< 4 ng/ml	44 mesiacov
Skupina č. 3	> 4 ng/ml	13 mesiacov

sú najčastejšie opisované ako prognostické faktory počet a lokalizácia kostných metastáz a prítomnosť viscerálneho ochorenia. Hladina PSA hodnotená 7 mesiacov po androgén-deprivačnej liečbe (ADT) rozdeľuje pacientov do troch prognostických skupín (tabuľka 1): Skupina č. 1 s hladinou PSA menej ako 0,2 ng/ml s mediánom prežívania 75 mesiacov. Skupina č. 2 s PSA menej ako 4 ng/ml s mediánom prežívania 44 mesiacov. A na záver skupina č. 3 s PSA vyšším ako 4 ng/ml s len 13-mesačným priemerným prežívaním (4).

Primárna hormonálna liečba

Viac ako 50 rokov je štandardom liečby novodiagnostikovaného metastatického karcinómu prostaty androgén-deprivačná liečba. V súčasnosti však neexistuje jednoznačná preferovaná voľba v primárnej liečbe, či už je to bilaterálna orchiektómia, chemická kastrácia LHRH (hormón uvoľňujúci luteinizačný hormón) analógom, respektíve antagonistom (5).

Spomedzi rôznych liečebných postupov, ktoré pôsobia kastrofálne, sa i naďalej za zlatý štandard liečby považuje bilaterálna orchiektómia, oproti ktorej sa overuje účinnosť nových liečebných metód. Liečba analógmi LHRH je rovnocenná terapia, ktorá znižuje hladinu testosterónu v sére na kastrofálne hodnoty. Viaceré randomizované klinické štúdie porovnávajúce účinnosť a bezpečnosť LHRH oproti bilaterálnej orchiektómii potvrdili tieto závery (6 – 9).

Používanie antagonistov LHRH v liečbe lokálne pokročilého a metastatického karcinómu prostaty prinieslo jej ďalší posun. Ich účinok v porovnaní s agonistami je noninferiorný. Oproti LHRH agonistom majú tieto preparáty výhodu v tom, že hladina sérového testosterónu dosahuje kastrofálne hodnoty v priebehu 24 hodín, čím odpadáva potreba súčasného podávania antiandrogénov. Tieto sa odporúčajú prvých 14 až 21 dní pred prvým podávaním LHRH ago-

Tabuľka 2. Prehľad štúdií porovnávajúcich androgén-deprivačnú liečbu s androgén-deprivačnou liečbou v kombinácii s docetaxelom

Štúdia	Populácia	Počet pacientov	Priemerný follow-up (mesiace)	Priemerné celkové prežívanie (mesiace)		HR	P-hodnota
				ADT + D	ADT		
GETUG 15 Gravis, <i>et al.</i> (17)	M1	385	50	58,9	54,2	1,01 (0,75 – 1,36)	0,955
ASCO GU 2015 (21)	High volume: 47 %		82,9	60,9	46,5	0,9 (0,7 – 1,2)	0,44
CHAARTED Sweeney, <i>et al.</i> (3)	M1 High volume: 65 %	790	28,9	57,6	44	0,61 (0,47 – 0,8)	< 0,001
STAMPEDE (18)	M1 [61%]/N+ [15%]/relaps	1,184 /593 (D) 593 (D + ZA)		81 76	71 NR	0,78 (0,66 – 0,93) 0,82 (0,69 – 0,97)	0,006 0,022
	M1 iba	725 + 362 (D)		60	45	0,76 (0,62 – 0,92)	0,005

nistu na zamedzenie vzniku flare-up syndrómu. Antiandrogény sú menej účinné ako predchádzajúce dva liečebné postupy a ich používanie v monoterapii sa neodporúča (10).

Pacienti po chirurgickej kastrácii neprofitujú z pridania antiandrogénu do liečby (11). Na druhej strane iné kastráčne modalita v kombinácii s nesteroidnými antiandrogénmi preukázali malý benefit v celkovom prežívaní (menej ako 5 %), ale zvyšovali toxicitu liečby (12).

Intermitentná verus kontinuálna androgén-deprivačná liečba

V poslednom období prebehlo viacero štúdií s intermitentnou androgén-deprivačnou liečbou, ktorých cieľom bolo znížiť toxicitu liečby a zlepšiť kvalitu života pacientov. Benefit bol preukázaný v znížení incidencie návalov ako v nižšom vplyve na sexuálne funkcie (13, 14). Predpokladá sa aj dlhodobý benefit najmä pri ochrane kostí a ochrane proti vzniku metabolického syndrómu (15). Na druhej strane došlo k nesignifikantnému nárastu ischemických a trombotických príhod (16). Asi najrozsiahlejšia metaanalýza z roku 2016 nepreukázala noninferioritu intermitentnej ADT oproti kontinuálnej. Z analýzy vyplýva, že ani jedna relevantná štúdia nepotvrdila superioritu intermitentnej ADT a štúdie, ktoré preukázali noninferioritu, sa vzhľadom na skladbu pacientov nedajú vyhodnotiť relevantne (29). Preto v súčasnosti intermitentná androgén-deprivačná liečba nie je štandardom a nie je odporúčaná v liečbe primárneho metastatického karcinómu prostaty. Európske odporúčania pripúšťajú možnosť intermitentnej androgénnej blokady u asymptomatických M1 vysokomotivovaných pacientov s dobrou PSA odpoveďou počas indukčnej liečby, ktorí prekonalí nežiaduce účinky ADT a ktorí nesúhlasia s kontinuálnou ADT.

Hormonálna liečba v kombinácii s chemoterapiou

V poslednom čase prebehli tri veľké prelomové randomizované štúdie porovnávajúce androgén-deprivačnú liečbu s androgén-deprivačnou liečbou v kombinácii s docetaxelom (75 mg/m² každé tri týždne, začaté do troch mesiacov od začatia androgén-deprivačnej liečby). Primárnym cieľom všetkých štúdií bolo celkové prežívanie (tabuľka 2).

V štúdií GETUG 15 boli zaradení všetci pacienti s novodiagnostikovaným metastatickým ochorením buď novodiagnostikovaní, alebo po primárnej liečbe. Boli stratifikovaní podľa primárnej liečby a Glassových rizikových faktorov (17). V štúdií CHAARTED (Chemohormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) boli použité rovnaké inklúzne kritériá a pacienti boli stratifikovaní do skupín podľa objemu choroby. Vysoký objem bol definovaný ako prítomnosť viscerálnych metastáz alebo 4 a viac kostných metastáz minimálne s jednou mimo malej panvy (3). STAMPEDE je viacramenná, viacetážová štúdia s referenčným ramenom (androgén-deprivačná monoterapia), kde bolo zahrnutých 1 184 pacientov. Jedno experimentálne rameno kombinovalo docetaxel s androgén-deprivačnou liečbou, ďalšie rameno obsahovalo kombináciu docetaxelu s kyselinou zoledrónovou. Pacienti neboli stratifikovaní podľa objemu choroby (18).

Metaanalýza týchto troch štúdií (2 992 [93 %] z 3 206 randomizovaných pacientov) preukázala benefit pridania docetaxelu k štandardnej liečbe v zmysle predĺženia celkového prežitia (HR 0,77 (95 % CI 0,68 – 0,87; p < 0,0001). Bolo preukázané zlepšenie 4-ročného prežitia o 9 percent (95 % CI 5 – 14). Preukázalo sa aj zníženie rizika zlyhania liečby o 16 percent v priebehu 4 rokov (95 % CI 12 – 19) (19). Na základe týchto

údajov by mala byť kombinácia chemoterapie docetaxel s androgén-deprivačnou liečbou ako nový štandard v liečbe novodiagnostikovaného metastatického karcinómu prostaty, u pacientov, ktorí sú dostatočne fit na podanie chemoterapie (19). Docetaxel je podávaný v dávkovaní 75 mg/m² so štandardnou premedikáciou bez prolongovanej kortikoterapie, ktorá zostáva rezervovaná pre kastráčne rezistentné ochorenie.

Vo všetkých troch štúdiách dominovala najmä hematologická toxicita. Neutropénia stupňa 3–4 bola prítomná u 12–15 % pacientov. Febrilná neutropénia (FN) stupňa 3–4 u 6–12 % (19). V klinickej praxi je práve hematologická toxicita obávaná komplikácia liečby chemoterapiou. Vhodným využitím či už primárnej alebo sekundárnej profylaxie FN je možné redukovať tento najčastejší nežiaduci účinok (20).

Možnosti použitia ARTA (androgen-receptor targeted agents) liečby

Na ASCO 2017 boli prezentované výsledky štúdie fázy III – LATITUDE, ktoré naznačujú ďalšiu cestu liečby primárne metastatického karcinómu prostaty. Porovnávala sa kombinácia ADT s abiraterónom (+ prednizón) alebo s placebom u novodiagnostikovaných pacientov s metastatickým karcinómom prostaty s vysokým rizikom. Pri mediáne sledovania 30,4 mesiaca, medián celkového prežitia nebol dosiahnutý v skupine s abiraterónom. V skupine s ADT bol medián celkového prežitia 34,7 mesiaca (HR, 0,62; 95 % CI, 0,51 – 0,76; P < 0,0001). Trojročné celkové prežívanie bolo 66 % pre abiraterón oproti 49 % v kontrolnej skupine. Medián prežitia bez progresie bol 33 vs 14,8 mesiaca HR, 0,47; 95 % CI, 0,39 – 0,55; P < 0,0001. V súčasnosti prebieha štúdia porovnávajúca túto kombináciu s chemoterapiou na báze docetaxelu s očakávaním menšej toxicity oproti chemoterapii (22).

Recentne bola publikovaná metaanalýza piatich štúdií celkovo so 6 067 pacientmi s kastrofene senzitivným ochorením. 1 181 (19,5 %) pacientov dostalo docetaxel s ADT, 1 557 (25,7 %) pacientov abiraterón s ADT a 3 329 (54,9 %) pacientov monoterapiu ADT. Nepriamym porovnaním sa nedosiahol štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi docetaxel-ADT a abiraterón-ADT (HR: 0,84, 95 % CI: 0,67 – 1,06). Čo sa týka celkového prežívania, nebol pozorovaný rozdiel ani pri jednotlivých skupinách pacientov. Napriek tomu, že nie je dokázaný štatistický rozdiel, analýzy preferujú podanie kombinácie abiraterón s ADT (30). V septembri 2017 zaradilo ESMO do svojich odporúčaní možnosť použitia kombinácie ADT + abiraterón/prednizón v prvej línii metastatického kastrofene senzitivného ochorenia (24). Zároveň prebiehajú klinické štúdie sledujúce efekt enzalutamidu pri kastrofene senzitivnom ochorení (23).

Cielená liečba na prostatu

V prípade metastatického štádia sa radikálna rádioterapia alebo chirurgická liečba prostaty dlhodobo nepokladala za vhodnú liečebnú modalitu. V posledných rokoch však pribúdajú publikované práce, ktoré naznačujú možnú zmenu do budúcnosti.

Viacero prác (retrospektívnych) sa snažilo objasniť význam liečby primárneho tumoru prostaty u pacientov s metastatickým ochorením. Rozsiahla SEER analýza poukazuje, že vybraní pacienti môžu benefitovať z lokálnej liečby – či už chirurgickej alebo z radikálnej RT na primárny tumor. Benefit v zmysle predĺženia celkového prežívania aj prežívania bez biochemickej progresie bol výraznejší u pacientov s nižším T štádiom, nižším Gleasonovým skóre a nižším počtom kostných metastáz a u pacientov bez viscerálnych metastáz. Benefit lokálnej liečby bol výraznejší v prospech radikálnej prostatektómie oproti RT, aj keď priamo porovnávané tieto modalitty neboli (25).

Iné práce sa zaoberajú pokusmi o radikálnu kuratívnu liečbu tzv. oligometastatických pacientov, i keď definícia oligometastatického ochorenia nebola zatiaľ štandardne definovaná. Viaceré práce publikovali výsledky liečby pacientov s niekoľkonásobným kostným postihnutím pomocou SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy) spolu s liečbou primárneho tumoru. Výsledky naznačujú, že pacienti s menším počtom kostných metastáz (približne do 5) môžu prežívať s radikálnou liečbou dlhšie, a že u časti pacientov je možné týmto spôsobom dosiahnuť stabilizáciu ochorenia s oddialením ADT a komplikácií, ktoré ADT prináša (26, 27, 28).

Hoci radikálna RT pri metastatickom karcinóme prostaty nie je nateraz štandardom liečby, môžeme v najbližších rokoch očakávať výsledky prospektívnych štúdií, ktoré by mohli priniesť zmeny postavenia RT v manažmente metastatického karcinómu prostaty.

Paliatívna rádioterapia pri metastatickom karcinóme prostaty

Rádioterapia v IV. klinickom štádiu karcinómu prostaty zohráva dôležitú úlohu v paliácii symptómov spôsobených metastatickým postihnutím, najčastejšie paliatívnou liečbou bolestivých kostných metastáz. Rádioterapia sa v týchto prípadoch používa v skrátenej (hypofrakcionovanej) forme cielene na oblasť klinicky významných metastáz, resp. na oblasti s vysokým rizikom komplikácií (fraktúry, myelopatie). V prípade kostného postihnutia paliatívna RT poskytuje u značnej časti pacientov aspoň čiastočný analgetický efekt a dočasnú lokálnu kontrolu. Používané frakcionované režimy sú najčastejšie 5 frakcií à 4 Gy v priebehu 5 dní, 10 frakcií à 3 Gy v priebehu dvoch týždňov, prípadne jednorazové ožiarovanie dávkou 8 Gy. Pri voľbe režimu je vhodné prihliadať na celkový stav pacienta a komorbiditu, rozsah zamýšľaného ožarovného objemu aj očakávané prežívanie pacienta. Analgetický efekt sa u časti pacientov dosahuje už v priebehu liečby, u iných približne do dvoch – troch týždňov od ukončenia liečby.

Paliatívna ERT má svoje miesto aj pri ožarovaní iných lokalít – metastatické postihnutie mozgu, uzlinových oblastí (najčastejšie mediastínium a retroperitoneum), prípadne iných. Režimy sú podobné ako pri kostných metastázach s výnimkou jednorazového ožarovania. Paliatívna rádioterapia má za cieľ potlačenie symptómov a neprináša efekt v zmysle predĺženia prežívania.

Záver

V roku 2017 zostáva stále ADT základom liečby primárne metastatického karcinómu prostaty. V súčasnosti pri metastatickom ochorení je však monoterapia už nedostačujúca. Existujú jednoznačné údaje o benefite pridania docetaxelu alebo abiraterónu k ADT. Pridanie docetaxelu dokázalo predĺžiť celkové prežívanie pacientov najmä v pokročilejšom štádiu ochorenia s „veľkoobjemovou chorobou“. Abiraterón s prednizónom predstavuje menej toxický variant oproti chemoterapii. Aktuálne ešte neexistuje priame porovnanie jednotlivých modalít, ale nepriamym porovnaním sa nedosiahol štatisticky významný rozdiel v celkovom prežívaní medzi docetaxel-

-ADT a abiraterón-ADT. V súčasnosti sa vedú diskusie, ako tento benefit prekonať. Čakáme na výsledky enzalutamidu v kombinácii s ADT. Pri oligometastatickom ochorení sa zvažuje pridanie lokoregionálnej liečby na primárny nádor prostaty, či už chirurgickou liečbou alebo rádioterapiou. Možno benefit prinesie kombinácia chemoterapia, ARTA a ADT? Alebo niečo nové? V každom prípade bude nutné multidisciplinárne spolupracovať, aby boli všetky modalitty liečby šité na mieru konkrétnemu pacientovi.

Literatúra

1. Glass TR, et al. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol.* 2003;169(1):164–169.
2. Gravis G, et al. Prognostic factors for survival in noncastrate metastatic prostate cancer: validation of the glass model and development of a novel simplified prognostic Model. *Eur Urol.* 2015;68(2):196–204.
3. Sweeney CJ, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737–746.
4. Hussain M, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3984–3990.
5. Pagliarulo V, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(1):11–12.
6. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 1991;67(5):502–508.
7. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology.* 1995;46(2):220–226.
8. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol.* 1987;59(3):248–254.
9. Bruun E, Frimodt-Moller C. The effect of Buserelin versus conventional antiandrogenic treatment in patients with T2-4NXM1 prostatic cancer. A prospective, randomized multicentre phase III trial. The „Danish Buserelin Study Group“. *Scand J Urol Nephrol.* 1996;30(4):291–297.
10. Goncalves F. Zásady hormonálnej liečby metastatického karcinómu prostaty. *Onkológia (Bratisl.).* 2014;9(4):209–211.
11. Eisenberger MA, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(15):1036–1042.
12. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9214):1491–1498.
13. Verhagen PC, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol.* 2014;32(5):1287–1294.
14. Calais da Silva F, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomised phase 3 study by the South European Urological Group. *Eur Urol.* 2014;66(2):232–239.
15. Higano C, et al. Bone mineral density in patients with prostate cancer without bone metastases treated with intermittent androgen suppression. *Urology.* 2004;64(6):1182–1186.
16. Hershman DL, et al. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Patients With Metastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):453–461.

17. Gravis G, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):149–158.
18. James ND, 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(10024): 1163–1177.
19. Vale CL, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243–256.
20. Smith TJ, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–3212.
21. Gravis G, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2016;70(2):256–262.
22. Fizazi K. LATITUDE: A phase III, double-blind, randomized trial of androgen deprivation therapy with abiraterone acetate plus prednisone or placebos in newly diagnosed high-risk metastatic hormone-naïve prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl; abstr LBA3).
23. Tombal B, Borre M, Rathenborg P, et al. Enzalutamide monotherapy in hormone-naïve prostate cancer: primary analysis of an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(6):592–600.
24. Parker C, Gillesen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v69–v77.
25. Leyh-Bannurah SR, Gazdovich S, Budäus L, et al. Local therapy improves survival in metastatic prostate cancer. *European Urology.* 2017;72(1):118–124.
26. De Bleser E, Tran PT, Ost P. Radiotherapy as metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2017;27(6):587–595.
27. Schick U, Jorcano S, Nouet P, et al. Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases. *Acta Oncol.* 2013;52(8):1622–1628.
28. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naïve recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol.* 2016;69(1):9–12.
29. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(3):280–285.
30. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2017; pii: S0302-2838(17)30849-7.

MUDr. Matej Hrnčár

Onkologická klinika SZU, FNŠP FDR
Banská Bystrica