19. ZHOUBNÝ NOVOTVAR PROSTATY (C61)

19.1 Léčba lokalizovaného a lokálně pokročilého karcinomu prostaty (cT1-3 N0 M0)

19.1.1 Léčba nízce rizikového (cT1-2a a GS 6 a PSA < 10 µg/l) a středně rizikového (cT2b a/nebo GS 7 a/nebo PSA 10–20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta

1. Radikální prostatektomie (RP)
   - operační přístupy – otevřená, laparoskopická, robotická RP jsou z hlediska onkologické bezpečnosti a funkčních výsledků (kontinence, erekce) srovnatelné,
   - nemocní s předpokládanou dlouhou dobou dalšího života (nad 10 let),
   - rozšířená pánevní lymfadenektomie (obligatorně u středně rizikového karcinomu s rizikem postižení uzlin >5% dle nomogramů MSKCC či Briganti),
   - v indikovaných případech nervy šetřící operační postupy.

2. Radioterapie (RT) s kurativním záměrem viz standard SROBF (www.srobf.cz)
Indikace radioterapie je specifikována v Národních radiologických standardech – radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).
   - teleradioterapie -3D konformní radioterapie nebo IMRT (intensity modulated RT), případně stereotaktická RT (ta má zatím nižší úroveň důkazů - 2A),
   - radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí (u nemocných s nízkým rizikem není nutná, u pacientů se středním rizikem – krátkodobé režimy 4–6 měsíců),
   - brachyterapie (intersticiální – trvalá nebo dočasná), trvalá intersticiální brachyterapie je od 1. 1. 2014 hrazena z v.z.p. v indikaci LR karcinom prostaty (cT1c nebo T2a, GS6, PSA < 10 ug/l, velikost prostaty < 30 g, IPSS ≤ 12),
   - kombinovaná zevní radioterapie a brachyterapie.

3. Active surveillance (aktivní sledování) a watchful waiting (pečlivé vyčkávání)
   - k aktivnímu sledování a odložené lokální léčbě je vhodný pacient s nádorem cT1-2a, s nízkou hodnotou PSA (≤ 10 µg/l), nízkým GS (GS ≤ 6) a menším rozměrem nádoru (≤ 2 pozitivní vzorky a max. 50 % nádoru v délce vzorku),
   - léčbu zahajujeme při známkách aktivity onemocnění (např. progrese GS v rebiopsii po 4–6 měsících při PSA doubling time < 3 roky, při známkách lokální progrese) nebo dle přání pacienta,
   - významným faktorem při rozhodování o sledování je celkový stav pacienta a prognóza onemocnění, watchful waiting na rozdíl od active surveillance neobsahuje doporučení k rebiopsiím, nýbrž jen sledování PSA a klinické vyšetření à 4–6 měsíců. Tato strategie je vhodná pro nemocné s významnými komorbiditami limitujícími celkové přežití či nevhodných k radikální léčbě (RP nebo RT).

19.1.2 Léčba vysoce rizikového karcinomu prostaty (cT2c-T3 a/nebo GS 8-10 a/nebo PSA > 20 µg/l) karcinomu prostaty

Léčba dle preference informovaného pacienta, vždy zvažována multimodální léčba, u chirurgické léčby vhodná centralizace na high volume centra

1. Radioterapie s neoadjuvantní, konkomitantní či adjuvantní hormonální supresí, hormonální léčba prolongovaná na nejméně 18 měsíců (event. 2–3 roky, individuálně kombinovaná zevní radioterapie s intersticiální brachyterapií.
2. RP s rozšířenou pánevní lymfadenektomií (pacient musí být informován o vysoké pravděpodobnosti následné multimodální léčby.
3. Hormonální léčba pacientů nevhodných ke kurativní léčbě jako paliace symptomů u lokálně pokročilého onemocnění. Léčba primárně jako **monoterapie** – LHRH agonisté/antagonista nebo orchiektomie, **tzv. androgen deprivační terapie** – ADT.
   - časná,
   - odložená,
   - androgenní suprese v režimu kontinuálním nebo intermitentním (nutné informovat pacienta o možném nižším účinku intermitentní suprese s ohledem na celkové přežití).

19.1.3 Lokální terapie karcinomu prostaty – RP a kurativní RT:

- po RP je očekáváno, že nedetekovatelného PSA bude dosaženo do 6 týdnů
- po kurativní RT je pokles PSA pomalejší, dosažení nadiru (až 3 roky a více) PSA < 0,5 µg/ml je spojováno s dobrou prognózou

19.1.4 Adjuvantní a salvage léčba po RP

Možnosti adjuvantní a záchranné lokálně-regionální (nebo lokální) léčby:

- časná salvage/adjuvantní radioterapie je indikována při pozitivních chirurgických okrajích, pT3, pN1 a nenulová hodnota PSA po RP,
- v případě pN1 je indikována adjuvantní radioterapie a LHRH agonisté/antagonista do 24 měsíců od ukončení radioterapie,
- odložená salvage radioterapie při vzestupu PSA > 0,2 µg/l (optimálně před dosažením hladiny 0,5 µg/l), ev. salvage brachyterapie po selhání zevní radioterapie.
- k salvage léčbě při prokázané perzistenci karcinomu prostaty po RP (PSA nad 0,7 µg/l, pN0) lze zvážit přidání bicalutamidu 150 mg denně na 24 měsíců od zahájení radioterapie (1),

19.1.5 Obecná doporučení indikace androgendeprivační léčby (ADT) kombinované s radioterapií

• Neoadjuvantní ADT

Je indikována u pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty, u pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty je ke zvážení. Optimální trvání neoadjuvantní aplikace je 4–6 měsíců.

• Adjuvantní ADT

U pacientů se středně rizikovým karcinomem prostaty bez ADT, ev. zvážit krátkodobé podání ADT na 4–6 měsíců.
U pacientů s vysoce rizikovým karcinomem prostaty je doporučená doba podávání ADT 2–3 roky.

19.1.6 Selhání lokální léčby

PSA monitoring slouží k zachycení residuálního pánevního postižení či výskytu mikrometastáz

- za selhání lokální léčby po RP je považováno zvýšení PSA ≥ 0,2 µg/l ve dvou následných měřeních
- za selhání lokální léčby po kurativní RT je považován vzestup PSA o 2 µg/l nad nadir po RT

Zvažované možnosti léčby:

- po RP - radioterapie nebo androgenní deprivace dle pravděpodobnosti lokální nebo systémové recidivy (riziko systémového onemocnění = GS 8-10 nebo pT3b nebo PSA doubling time < 12 měsíců nebo PSA relaps < 3 roky od výkonu),
- po RT - androgenní deprivace, salvage RP pouze ve vybraných případech.

19.2 Léčba metastatického karcinomu prostaty (Tx Nx M1)

19.2.1 Hormonální léčba metastatického hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (mHSCP)

Primární androgenní deprivace, (ADT) – monoterapie – LHRH antagonista/agonisté nebo orchiektomie[(1)]

- časná nebo odložená (pouze u vybraných pacientů),
- kontinuální nebo intermitentní (pouze u vybraných pacientů a za pečlivé monitorace)
- podávání abirateron acetátu spolu se zavedenou ADT s vysokým rizikem časné progrese definovaným splněním dvou ze tří tzv. high risk kritérii: GS ≥ 8, ≥ tři kostní metastázy, viscerální metastázy(1). K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p
- chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časné progrese definovaným tzv. high volume kritérii: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Současně je indikována ADT. Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel s/bez prednisonu) (1). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.
- u pacientů v dobrém stavu PS 0-1 s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria high-volume disease) lze zvážit radioterapii na primární nádor 55Gy/20 frakcí/4 týdny (1 frakce denně), případně 36Gy/6 frakcí/6 týdnů (jedna frakce týdně).
- po selhání ADT (androgen deprivační terapie) nutno zvážit existenci kastračně rezistentní formy onemocnění.

19.3 Léčba kastračně rezistentního karcinomu prostaty (CRPC)

Kastračně rezistentní karcinom prostaty je definován kastračními hladinami testosteronu (< 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l) a jedním z následujících kritérií:

- biochemická progrese: tři následné vzestupy PSA (při PSA > 2 ug/l) v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadir.

nebo

- radiologická progrese: výskyt dvou nebo více nových kostních lézí nebo progrese v měkkých tkáních podle RECIST.

U všech nemocných je indikováno zajištění kastračních hladin LHRH agonisty/antagonisty, nebo chirurgickou kastrací (1). Další možnosti léčby závisí na rozsahu onemocnění M0 CRPC a M1 CRPC a přítomnosti symptomů.
K časné klinické detekci M1 CRPC může posloužit doporučení skupiny RADAR. Při PSA nad 2 ng/ml provést scintigrafii skeletu a CT břicha a malé pánve. Jsou-li vyšetření negativní, měla by být opakována, když je PSA nad 5 µg/ml a opět při zdvojení PSA při testování PSA po 3 měsících. Při indikaci citlivějších moderních zobrazovacích metod bychom měli zvažovat benefit pro pacienta.

Léčba nemetastatického CRPC (M0 CRPC, non-mCRPC)

- zajištění ADT (LHRH analoga nebo OE),
- sledování u nemocných, kde PSA-DT > 10 měsíců,
- apalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (1) *K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.*
- enzalutamid je indikován u pacientů s nemetastatickým kastračně rezistentním karcinomem prostaty, kteří mají vysoké riziko vzniku metastatického onemocnění. (1) *K 1. 3. 2019 není rozhodnuto o úhradě z prostředků v. z. p.*
- sekundární hormonální manipulace je možností u pacientů s PSA DT < 10 měsíců. Při sekundární hormonální manipulaci mohou být využity antiandrogeny u pacientů, kde byla iniciálně provedena chirurgická či farmakologická kastrace,
- zařazení do klinickýchstudií.

Léčba asymptomatického či mírně symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC):

- abirateron + prednison(1),
- enzalutamid (1),
- prevence SRE (1),
- sledování (1),
- paliativní radioterapie.

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 0-1:

- chemoterapie docetaxel + prednison ve třítýdenním režimu(1); doporučováno aplikovat maximálně 10 cyklů. Léčba prokázala prodloužení celkového přežití a paliativní efekt ve srovnání s chemoterapií mitoxantron + prednison– léčba by měla být upřednostněna u pacientů s rychlou progresí onemocnění nebo viscerálními metastázami.
- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.

Léčba symptomatického metastatického onemocnění (mCRPC) ECOG 2-3:

- Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz, ECOG 0-2 metastáz s možnou lymfadenopatií do 3 cm) jejichž onemocnění progreduje po nejméně dvou předchozích liniích systémové léčby mCRPC (jiné než analogy LHRH) nebo kteří nejsou způsobilí pro žádnou dostupnou systémovou léčbu mCRPC.
- estramustin fosfát (3),
- symptomatická a podpůrná léčba

Následná léčba:

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel:

- chemoterapie kabazitaxel + prednison (1),
- inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (ECOG 0-2) (1),
- inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2) (1),

U uvedených léčebných možností bylo prokázáno prodloužení celkového přežití a paliativní efekt po selhání chemoterapie docetaxel + prednison. V případě kabazitaxelu bylo provedeno srovnání s režimem mitoxantron + prednison, u abirateron acetátu, enzalutamidu a radia-223 bylo srovnání s placebem. PSA flare up při podávání taxanů v prvních 12 týdnech není známkou selhání léčby a důvodem k jejímu ukončení (1). Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel, radium-223 (viz aktuální indikační omezení) jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (1). Z výsledků prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem, za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem (1). Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agents (kabazitaxel a ARTA) v léčbě mCRPC po docetaxelu (3). Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní (3).

Pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem ARTA:

- docetaxel + prednison,

Indikace ke genetickému vyšetření nemocných s karcinomem prostaty

U přibližně 5–10 % případů karcinomu prostaty se předpokládá familiární predispozice. Část těchto pacientů jsou nosiči germinálních mutací genu BRCA 1 nebo 2.

Indikace ke genetickému vyšetření:

- ≥ 2 případy karcinomu prostaty u blízkých příbuzných ve věku ≤ 55 let,
- ≥ 3 případy karcinomu prostaty u prvostupňových příbuzných,
- agresivní karcinom prostaty (Gleason > 7) a ≥ 2 případy karcinomu prsu, ovária nebo pankreatu u blízkých příbuzných.

Mužští příbuzní pacientů s prokázaným nebo předpokládaným hereditárním karcinomem prostaty by měli zahájit PSA skríning ve věku 40 let.

19.4. Obecná doporučení ke sledování po lokální terapii:

- rutinní DRE po RP není vyžadováno u pacientů s příznivou histologií (tj. < pT3, pN0, GS < 8), pokud se pravidelně kontroluje PSA
- rutinní DRE po RT by mělo probíhat vždy, vzhledem k možnosti vzniku sekundárních malignit (rekta, anu) a chronické radiační proktitidy
- rutinní follow-up u asymptomatických pacientů zahrnuje PSA +/- DRE ve 3., 6. a 12. měsíci po léčbě, poté každých 6 měsíců ve 2.–3. roce a následně ročně celoživotně
- biopsie prostaty po kurativní RT by měla být indikována pouze u pacientů indikovaných k salvage terapii
- u asymptomatických pacientů bez biochemického relapsu nejsou indikovány žádné zobrazovací metody

Kastračně senzitivní onemocnění - sledování během androgen-deprivační terapie:

- obecně jsou pacienti sledováni ve 3–6 měsíčních intervalech
- před zahájením a dále dle prvních výsledků: PSA, Hb, kreatinin, jaterní testy, glykemie, testosteron (především v 1. roce a kdykoliv při vzestupu PSA pro potvrzení účinnosti léčby), lipidový profil, +/- DRE
- u všech pacientů by měla být doporučena změna životního stylu (tj. dieta, fyzická zátěž, ukončení kouření apod.)
- pacienti na dlouhodobé ADT terapii by měli být předem vyšetřeni a dále monitorováni se zaměřením na vedlejší účinky ADT (osteoporóza, metabolický syndrom, kardiovaskulární riziko)

Kastračně rezistentní onemocnění:

- u non-mCRPC monitorace PSA každých 3-6 měsíců, sledování doubling time PSA, zobrazovací metody až dle vývoje PSA či symptomů
- pacienti s mCRPC na systémové léčbě by měli být pravidelně vyšetřováni s cílem ověřit odpověď na léčbu či detekovat progresi

LHRH- agonisté

	dávka (mg)	způsob podání	opakování cyklu
Goserelin (Zoladex Depot)	10,8	Implantát s.c.	á 12 týdnů
Leuprorelin (Eligard)	22,5, resp. 45	s.c.	á 12 týdnů, resp. 24 týdnů
Leuprorelin (Leptoprol)	5	Implantát s.c.	á 12 týdnů
Triptorelin (Diphereline)	3, resp. 11,25	i.m./s.c.	á 4 týdny, resp. á 12 týdnů
Triptorelin (Decapeptyl Depot)	3,75	i.m./s.c.	á 4 týdny
LHRH –antagonisté			
Degarelix (Firmagon)	iniciálně 240, poté udržovací dávka 80	s.c.	á 4 týdny

Literatura:

1. *Sweeney C, 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. J Clin Oncol. 2014;32(18 suppl): Abstract LBA2.*
2. *Tannock, I.F., de Witt, R., Berry, W.R. et al: Docetaxel plus prednisone or Mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New Engl J Med 2004;351, 1502 -1512.*
3. *Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-301, a phase 3 study of abiraterone acetate plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) pretreated with docetaxel. European Multidisciplinary Cancer Congress 2011, abstract 7000.*
4. *Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive 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 2015; 16(2): 152–160 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7.*
5. *Berthold DR, Pond GR, Roessner M, et al., TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. Clinical Cancer Research 2008; 14: 2763–2767.*
6. *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.*
7. *Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration- -resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.*
8. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha Emitter radium-223 and Survival in Metastatic prostate Cancer.N Engl J Med 2013;369:213-23.*
9. *Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha Particles as Radiopharmaceuticals in the Treatment of Bone Metastases: Mechanism of Action of Radium-223 Chloride (Alpharadin) and Radiation protection. Oncology (Williston Park) 2012; 26: 330–337, 341.*
10. *Harrison M.R., Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ: Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone dinase. Cancer Management and Research 2013; 5: 1–14.*
11. *Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS et al: Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). Eur Urol. 2014 Mar 6. doi: 10.1016/j.eururo.2014.02.056. [Epub ahead of print.]*
12. *Scher HI, Fizzazi K, Saad F et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. NEJM 2012;367(13):1187–97.DOI 10.1056/NEJMoa1207506.*
13. *C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich et al: Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer, N Engl J Med 2013; 369:213-223July 18, 2013DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.*
14. *Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.*
15. *Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al Optimal management of mCRPC: Highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer 2014; 50: 1617-27 http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.010.*
16. *Maines F. et al., Sequential use of new agents (NAs) after docetaxel (DOC) first line in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts): A pooled-analysis of the published studies, J Clin Oncol 33, 2015 (suppl 7; abstr 258).*
17. *Oudards S. et al, Prognostic factors for survival and sequencing of life-extending therapies in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts), Annals of Oncology (2014) 25 (suppl_4): iv255-iv279. 10.1093/annonc/mdu336.*
18. *Oudard S et al. Updated results of the FLAC European database of metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with life-extending therapies in post-docetaxel setting. Eur J Cancer 2015; 51 (suppl); abstract 2541.*
19. *Mohler JR et al: NCCN Guidelines Version 1.2017 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.*

20. *David Crawford, Nelson N. Stone, Evan Y. Yu and the Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and Recommendations for Early Identification of Metastatic Disease in Prostate Cancer. UROLOGY 83: 664e669, 2014.*
21. *Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary JP, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CA, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM; NRG Oncology RTOG. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Feb 2;376(5):417-428.*
22. *Karim Fizazi, Namphuong Tran, Luis Enrique Fein, Nobuaki Matsubara at all. On Behalf of the LATITUDE Investigators 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-naive prostate cancer, presented ASCO 2017.*
23. *Národní radiologické standardy - radiační onkologie, Věstník MZ ČR, částka 2, 26. 1. 2016 (www.srobf.cz).*
24. *Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2353-2366.*
25. *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/xtandi*
26. *https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada*
27. *Hussain M, Fizazi K, Saad F, et all. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.*
28. *Asd Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et all. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.*