

Metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty

Metastatic hormone-sensitive prostate cancer

MUDr. Jana Katolická, Ph.D.

Onkologicko-chirurgické oddělení, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

SOUHRN

Oblast léčby pokročilého karcinomu prostaty se neustále vyvíjí. Existuje několik terapeutických možností, včetně kombinací dubletu a tripletu zahrnujících androgen deprivaci terapii (androgen deprivation therapy, ADT), dostupných pro muže s metastazujícím hormonálně senzitivním karcinomem prostaty, které prokázaly přínos pro celkové přežití oproti samotné ADT.

Klíčová slova: metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty, androgen deprivaci terapie, dublety, triplety

Katolická J. Metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty. Onkol Revue 2023;10(2):94–98.

SUMMARY

The field of treatment for advanced prostate cancer is constantly evolving. There are several treatment options, including androgen deprivation therapy (ADT)-based doublet and triplet combinations, available for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer that have demonstrated an overall survival benefit over ADT alone.

Key words: metastatic hormone-sensitive prostate cancer, androgen deprivation therapy, doublets, triplets

Katolická J. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Onkol Revue 2023;10(2):94–98.

ÚVOD

Karcinom prostaty je jedním z nejčastějších nádorů urogenitálního traktu.¹ Základem léčby metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) je androgen deprivaci terapie.² Vzhledem ke zlepšení celkového přežití (overall survival, OS) a kvality života (quality of life, QoL) pacientů s mHSPC bylo v posledním desetiletí identifikováno mnoho nových léčebných přístupů, které se díky výborným výsledkům přenesly do standardních doporučení.

KASTRACNÍ LÉČBA mHSPC

Doporučení Evropské urologické asociace (European Association of Urology, EAU) pro kastracní léčbu mHSPC uvádí **tab. 1**. Na základě Cochranova přehle-

du porovnávacího monoterapii nesteroidními antiandrogeny s kastrací (buď farmakologickou, nebo chirurgickou), je podání nesteroidních antiandrogenů považováno za méně účinné z hlediska OS, klinické progresy, selhání léčby a přerušování léčby kvůli nežádoucím účinkům.⁴ V současnosti jsou nejčastěji využívanými formami zahrnujícími androgen deprivaci terapii (androgen deprivation therapy, ADT) dlouhodobě působící agonisté hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH). Tato syntetická analoga LHRH jsou dodávána jako depotní injekce, nejčastěji na tříměsíční a šestměsíční bázi. Nedávné pokroky v lékové terapii ADT se týkají především antagonistů LHRH, jako je degarelix a relugolix. Relugolix je per-

orální antagonist LHRH. Mezinárodní randomizovaná studie fáze III ukázala, že kastrace byla zachována u 96,7 % pacientů ve skupině s relugolixem ve srovnání s 88,8 % ve skupině s leuprorelinem. Relugolix byl lepší než leuprorelin ve všech koncových bodech (vše $p < 0,001$). Hlavní kardiovaskulární nežádoucí účinky byly hlášeny u 2,9 % pacientů ve skupině s relugolixem oproti 6,2 % pacientů ve skupině s leuprorelinem. Relugolix se ukázal být lepší než leuprorelin ve vztahu k trvalé supresi testosteronu s nižšími kardiovaskulárními nežádoucími účinky.⁵

LOKÁLNÍ LÉČBA mHSPC

Doporučení EAU pro lokální léčbu mHSPC uvádí **tab. 2**. Přestože je systémová terapie pro pacienty s mHSPC

důležitá, nashromážděné důkazy naznačují, že u pacientů s mHSPC s maloobjemovou chorobou mohou cytoredukční postupy v kombinaci se systémovou terapií, jako je radioterapie (RT) primárního nádoru a cytoredukční prostatektomie, významně zlepšit OS. Studie HORRAD nezjistila žádný významný rozdíl v OS mezi skupinou pacientů s RT + ADT oproti skupině se samotnou ADT, ale doba do progresu prostatického specifického antigenu (prostate-specific antigen, PSA) byla 15 měsíců ve skupině s RT oproti 12 měsícům ve skupině se samotnou ADT (poměr rizik [hazard ratio, HR] 0,78; $p = 0,02$).⁶ Analýza podskupin studie HORRAD naznačila, že RT měla tendenci být prospěšná pro pacienty s mHSPC s maloobjemovou chorobou ve srovnání s pacienty s velkoobjemovou chorobou, ale rozdíl nebyl statisticky významný.⁷ Studie STAMPEDE dále ukázala, že RT významně zlepšila přežití bez selhání léčby (failure free survival,

FFS) (HR 0,76; $p < 0,0001$), ale nezlepšila OS u všech pacientů s mHSPC; RT však významně zlepšila OS ve skupině s nízkým objemem onemocnění ve srovnání se skupinou s vysokým objemem onemocnění (HR 0,68; $p = 0,007$).⁸ V retrospektivní analýze Morgan a kol. zjistili, že RT významně prospívala mediánu OS (47,7 měsíce vs. 26,3 měsíce; HR 0,69; $p = 0,02$) ve srovnání se samotnou ADT, a takový přínos byl pozoruhodnější u pacientů, kteří přežili alespoň jeden rok (52,2 měsíce vs. 39,8 měsíce; HR 0,73; $p = 0,04$).⁹ Metaanalýza projektu STOPCAP také prokázala, že zlepšení tříletého přežití bylo dosaženo u 7 % pacientů s méně než pěti kostními metastázami (HR 1,47; $p = 0,007$), což naznačuje, že RT prostaty by měla být zvažována u pacientů s mHSPC s maloobjemovou chorobou.¹⁰ Cytoreduktivní prostatektomie je další metodou pro lokální intervenci mHSPC. Heidenreich a kol. zjistili, že podávání cytoredukční

prostatektomie + ADT prodloužilo PFS o 12,1 měsíce ($p = 0,032$), zvýšilo míru přežití specifického pro onemocnění o 11,4 % a zvýšilo míru OS o 12,4 % ve srovnání se samotnou ADT.¹¹

KOMBINOVANÁ TERAPIE mHSPC

Doporučení EAU pro kombinovanou terapii mHSPC uvádí **tab. 3**. Pro rozhodování o postupu terapie je dobré vzít v úvahu, jaký rozsah onemocnění budeme léčit; zda nízce, nebo vysoce objemový/rizikový metastazující karcinom. Definice vysoce objemového karcinomu je stanovená studií CHAARTED¹²: ≥ 4 kostní metastázy (alespoň 1 mimo páteř a pánev) a/nebo viscerální metastázy (plíce, játra). Definice vysoce rizikového karcinomu je stanovena zase studií LATITUDE¹³: Gleasonovo skóre ≥ 8 , ≥ 3 kostní metastázy anebo viscerální metastázy. Postačuje přítomnost 2 ze 3 definovaných podmínek.

Všechny následující kombinované terapie probíhaly s kontinuální ADT.

Dvojkombinační terapie

Androgen deprivační terapie + chemoterapie

Aktualizovaná data studie CHAARTED ukázala, že medián OS byl prodloužen o 10,4 měsíce u všech zařazených pacientů (HR 0,72; $p = 0,0018$) a o 16,8 měsíce u pacientů s velkoobjemovým onemocněním s podáváním docetaxelu ve srovnání s pacienty, kteří dostávali samotnou ADT (HR 0,63; $p < 0,001$). Ve skupině pacientů s maloobjemovou chorobou však nebylo dosaženo žádného benefitu v OS.¹² Dlouhodobé sledování ve studii STAMPEDE dále ukázalo, že docetaxel byl přínosný pro zlepšení mediánu OS u pacientů s mHSPC s vysokou nebo nízkou zátěží.¹⁴ Závěr studie STAMPEDE týkající se přínosů docetaxelu pro pacienty s maloobjemovým onemocněním je v rozporu s výsledky studie CHAARTED, které mohou souviset s charakteristikami zařazených pacientů. Cochranův přehled odhalil, že ve srovnání se samotnou ADT časná léčba docetaxelem snížila u pacientů s mHSPC riziko úmrtí z jakékoli příčiny (HR 0,77; 95% interval spolehlivosti [confidence interval, CI] 0,68–0,87, $I^2 = 0$ %).¹⁵

Androgen deprivační terapie + nové hormonální terapie

Stávající léky nové hormonální terapie pro léčbu mHSPC zahrnují abirateron, enzalutamid, apalutamid, darolutamid.

Studie LATITUDE (abirateron + prednison + ADT vs. placebo + ADT) uvedla,

Tab. 1 Kastrací léčba metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty podle EAU

Doporučení EAU	Síla doporučení
Nabídněte okamžitou systémovou léčbu ADT ke zmírnění symptomů a snížení rizika potenciálně závažných následků pokročilého onemocnění (komprese míchy, patologické zlomeniny, obstrukce močovodů) u symptomatických pacientů s M1.	Silné
Nabídněte antagonisty LHRH nebo orchiektomii, zejména pacientům s hrozícími klinickými komplikacemi, jako je komprese míchy nebo obstrukce vývodu močového měchýře.	Silné
Nabídněte časnou systémovou léčbu pacientům s asymptomatickým M1.	Silné
Nenabízejte monoterapii antagonistou AR pacientům s onemocněním M1.	Silné

ADT – androgen deprivační terapie, androgen deprivation therapy; AR – androgenní receptor; EAU – Evropská urologická asociace, European Association of Urology; LHRH – hormon uvolňující luteinizační hormon, luteinizing hormone-releasing hormone; M1 – metastazující onemocnění

Zdroj: upraveno podle citace 3

Tab. 2 Lokální léčba metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty podle EAU

Doporučení EAU	Síla doporučení
Nabídněte ADT kombinovanou s radioterapií prostaty (s použitím dávek podle studie STAMPEDE) pacientům, jejichž první projev nemoci je onemocnění M1 a kteří mají nízký objem onemocnění podle kritérií CHAARTED. ¹²	Silné
Nenabízejte ADT kombinovanou s jakoukoli lokální léčbou (RT / chirurgický zákrok) pacientům s velkoobjemovým (podle kritérií CHAARTED) onemocněním M1 mimo klinické studie (s výjimkou kontroly symptomů).	Silné

ADT – androgen deprivační terapie, androgen deprivation therapy; EAU – Evropská urologická asociace, European Association of Urology; M1 – metastazující onemocnění; RT – radioterapie

Zdroj: upraveno podle citace 3

že medián OS pacientů s onemocněním s vysokým objemem byl 49,7 měsíce ve skupině s abirateronem oproti 33,3 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,62; $p < 0,0001$). Medián OS ale nevykazoval žádný významný rozdíl u pacientů s maloobjemovou chorobou vs. placebo.¹³ *Post hoc* analýza studie LATITUDE ukázala, že střední doba do progresse PSA byla 33,2 měsíce ve skupině s abirateronem vs. 7,4 měsíce ve skupině s placebem (HR 0,3; $p < 0,001$). Kromě toho se studie zaměřila na změny hodnot PSA při terapii. Ve skupině s abirateronem bylo dosaženo významně vyššího poklesu PSA50/90 než ve skupině s placebem (relativní riziko [relative risk, RR] 1,36/2,30; $p < 0,001$) a riziko úmrtí bylo významně sníženo u pacientů s odpovědí PSA50/90 ve srovnání s pacienty, kteří neměli odpověď PSA.¹⁶ *Post hoc* exploratorní analýza studie LATITUDE také naznačila, že léčba abirateronem zlepšila dobu do radiografické progresse (radiographic progression free survival, rPFS) i OS u mužů s mHSPC a viscerálním onemocněním, zejména těch s plicními metastázami.¹⁷ Studie ARCHES (enzalutamid + ADT vs. placebo + ADT) ukázala, že ve srovnání s placebem enzalutamid významně snížil riziko úmrtí (HR 0,39; $p < 0,001$) stejně jako první symptomatickou kostní příhodu, kastrocní rezistenci a progresi bolesti.¹⁸ Následná analýza dále objasnila, že ve srovnání s placebem snižoval enzalutamid riziko radiografické progresse kostních metastáz (HR 0,33; 95% CI 0,22–0,49) a kostních metastáz s lymfatickými metastázami (HR 0,31; 95% CI 0,21–0,47).¹⁹ Analýza kvality života související se zdravím (health-related quality of life, HRQoL) ukázala, že enzalutamid u pacientů s mHSPC udržoval vysokou kvalitu života a nízkou zátěž symptomů.²⁰ Stručně řečeno, enzalutamid má klinické přínosy pro všechny pacienty s mHSPC, kteří podstoupili nebo nepodstoupili lokální nebo systémovou léčbu, bez ohledu na zátěž a riziko onemocnění. Studie TITAN (apalutamid + ADT oproti skupině placebo + ADT) ukázala, že podle konečných výsledků OS apalutamid snížil riziko úmrtí o 35 % před zkřížením (HR 0,65; $p < 0,0001$) oproti 48 % po zkřížení (HR 0,52; $p < 0,0001$).²¹ Analýza podskupin prokázala, že doba do progresse bolesti byla významně prodloužena ve skupině s apalutamidem ve srovnání se skupinou s placebem ($p < 0,0146$). Doba do chronického užívání opioidů a doba do kostní příhody také upřednostnily apalutamid před placebem. V konečné analýze

Tab. 3 Kombinovaná terapie metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty podle EAU

Doporučení EAU	Síla doporučení
Diskutujte o kombinační léčbě včetně ADT plus systémové léčby se všemi pacienty s M1.	Silné
Nenabízejte monoterapii ADT pacientům, jejichž první projev je onemocnění M1, pokud nemají žádné kontraindikace pro kombinovanou léčbu a mají dostatečnou očekávanou délku života, aby mohli mít prospěch z kombinované terapie (> 1 rok), a jsou ochotni akceptovat zvýšené riziko nežádoucích účinků.	Silné
Nabídněte ADT kombinovanou s chemoterapií (docetaxel) pacientům, jejichž první projev je onemocnění M1 a kteří jsou způsobilí pro docetaxel.	Silné
Nabídněte ADT kombinovanou s abirateron acetátem plus prednisonem nebo apalutamidem nebo enzalutamidem pacientům, jejichž první projev je onemocnění M1 a kteří jsou dostatečně „fit“ pro daný režim.	Silné

ADT – androgen deprivace, androgen deprivation therapy; EAU – Evropská urologická asociace, European Association of Urology; M1 – metastazující onemocnění

Zdroj: upraveno podle citace 3

léčba apalutamidem významně snížila riziko zahájení cytotoxické chemoterapie o 53 % oproti placebo. Ve srovnání s placebem apalutamid významně snížil riziko progresse PSA o 73 % a prodloužil střední dobu do progresse PSA.²²

Trojkominační terapie

Androgen deprivace + chemoterapie + nová hormonální terapie

Pacienti v rámci studie ARCHES¹⁸ s enzalutamidem a TITAN²¹ s apalutamidem mohli být také předlčeni šesti cykly chemoterapie docetaxelem. Ve studii ARASENS s darolutamidem výsledky ukázaly, že ve skupině nemocných léčených trojkombinací darolutamid + ADT + docetaxel ve srovnání se skupinou placebo + ADT + docetaxel bylo riziko úmrtí významně sníženo o 32,5 % právě ve skupině darolutamid + ADT + docetaxel (HR 0,68,9; $p < 0,001$) a že darolutamid byl přínosný pro všechny sekundární cílové parametry a podskupiny.²³ Teng et al. zjistili pomocí síťové metaanalýzy zlepšení OS u čtyř systémových tripletových terapií pro mHSPC. Ve srovnání s ADT + docetaxel ukázala tripletová terapie ADT + docetaxel s darolutamidem nebo abirateronem významně zlepšené OS (HR 0,68; HR 0,75) se snížením rizika úmrtí o 32 % a 25 %.²⁴

Dublet nebo triplet v léčbě mHSPC?

Podle analýz měla sice tripletová terapie nejvyšší pravděpodobnost poskytnutí

maximálního přínosu pro OS, ale žádná ze studií si nepoložila otázku, kterou si klade mnoho našich kolegů: Jaký je přínos docetaxelu v kontextu intenzifikované hormonální terapie, která zahrnuje látku nové generace? Potřebujeme triplet pro všechny pacienty? I pro nemocné s nižším rizikem a menším objemem, kde bychom mohli upřednostňovat kombinaci hormonální terapie? Myslím, že to bude důležitým předmětem diskusí a zkušeností v běžné praxi. Se vznikem vícenásobných kombinovaných léčebných strategií v prostoru mHSPC již není monoterapie ADT ± antiandrogen první generace standardem péče v první linii pro pacienty s mHSPC, bez ohledu na nádorovou zátěž. Přesto podání nové generace antiandrogenů nebo chemoterapie v kombinaci s ADT v reálném světě bylo méně než ideální. Na konferenci American Urology Association (AUA) 2021 byla prezentována analýza datového souboru založeného na informacích společnosti IQVIA od 17 milionů pacientů s karcinomem prostaty a 10 000 poskytovatelů péče v celých Spojených státech. To prokázalo, že využití antiandrogenů druhé generace v roce 2021 zůstalo nízké, a to u 30 % všech způsobilých pacientů s mHSPC. Využití chemoterapie mezi onkology se snížilo z 33 % způsobilých pacientů v roce 2016 na 12 % v roce 2021. Tato analýza také ukázala, že zavádění doporučené léčby pro pacienty s mHSPC bylo mezi urology výrazně pomalejší než u onkologů. Mezi 3 556 kanadskými muži s mHSPC staršími 66 let byla většina pacientů (78,6 %) léčena pouze konvenčním

Tab. 4 Přehled výsledků klinických studií terapie metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty s dublety a triplety

Přípravek	Studie	HR
Docetaxel	CHAARTED	0,72
	STAMPEDE-C	0,81
Abirateron	LATITUDE	0,66
	STAMPEDE-G	0,60
Enzalutamid	ENZAMET	0,67
	ARCHES	0,66
Apalutamid	TITAN	0,67
Darolutamid	ARASENS	0,68

HR – poměr rizik, hazard ratio

Zdroj: upraveno podle citace 26

režimem ADT, zatímco pouze 11,2 % mužů dostalo intenzifikaci léčby docetaxelem a 1,5 % abirateronem acetát + prednisolon.¹⁹ Freedland a kol., ve sdělení prezentovaném na kongresu American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022, hodnotili důvody nedostatečné intenzifikace léčby u mužů s mHSPC pomocí údajů z amerických akademických/komunitních praxí. V nastavení první linie dostávala většina pacientů samotnou ADT ± první generaci nesteroïdních antiandrogenů (69 %), zatímco

míra intenzifikace léčby pomocí kombinace ADT + nová hormonální terapie (26 %) nebo ADT + chemoterapie (4 %) byla nízká. Uvedli také pět nejčastějších důvodů, proč lékaři neposkytli svým pacientům počáteční novou hormonální terapii:²⁵

- › obavy týkající se snášenlivosti léků (38 %),
- › nedostatek důkazů z klinických studií o zlepšení celkového přežití (31 %),
- › nedostatečná úhrada (26 %),
- › pacientovo finanční omezení (20 %),

- › otázky týkající se sekvenování nových hormonálních terapií dříve versus později (21 %).

Je velmi důležité, a zejména pro pacienta potřebné a prospěšné, aby do běžné klinické praxe byly přenášeny a uplatňovány vynikající výsledky jednotlivých klinických studií (tab. 4).

ZÁVĚR

Léčebné přístupy u metastazujícího hormonálně senzitivního karcinomu prostaty se v posledním desetiletí významně posunuly, počínaje zavedením docetaxelu s následnými výbornými výsledky antiandrogenů nové generace včetně abirateronu, enzalutamidu, apalutamidu, darolutamidu. V důsledku důkazů úrovně 1 z klinických studií fáze III urologické i onkologické odborné společnosti doporučují standardně k androgenní deprivaci terapii indikovat přidání nové hormonální terapie nebo chemoterapie, a to jak v dvojkombinaci, tak trojkombinaci. Navzdory zlepšením v rámci léčebných postupů zůstává ale metastazující hormonálně senzitivní karcinom prostaty stále život limitující diagnózou.

LITERATURA

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol* 2020;77:38–52.
2. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61:11–25.
3. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer [online]. Dostupné na: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
4. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD009266.
5. Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2187–2196.
6. Li H, Zhang M, Wang X, et al. Advancements in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Front Oncol* 2022;12:913438.
7. Boeve LMS, Hulshof M, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: Data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019;75:410–418.
8. 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;392:2353–2366.
9. Morgan SC, Holmes OE, Craig J, et al. Long-term outcomes of prostate radiotherapy for newly-diagnosed metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:1041–1047.
10. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76:115–124.
11. Heidenreich A, Pfister D, Porres D. Cytoreductive 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.
12. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–1087.
13. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686–700.
14. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019;30:1992–2003.
15. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a Cochrane Review. *BJU Int* 2019;124:370–372.
16. Matsubara N, Chi KN, Ozguroglu M, et al. Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate

- plus prednisone or placebos added to androgen deprivation therapy: Post hoc analysis of phase 3 LATITUDE study. *Eur Urol* 2020;77:494–500.
17. Baciarello G, Ozguroglu M, Mundle S, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone in patients with castration-sensitive prostate cancer and visceral metastases over four years of follow-up: A post-hoc exploratory analysis of the LATITUDE study. *Eur J Cancer* 2022;162:56–64.
 18. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974–2986.
 19. Wallis CJD, Malone S, Cagiannos I, et al. Real-World use of androgen-deprivation therapy: intensification among older Canadian men with de novo metastatic prostate cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2021;5:pkab082.
 20. Stenzl A, Dunshee C, De Giorgi U, et al. Effect of enzalutamide plus androgen deprivation therapy on health-related quality of life in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: An analysis of the ARCHES randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Eur Urol* 2020;78:603–614.
 21. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 2021;39:2294–2303.
 22. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: Analysis of pain and fatigue in the phase 3 TITAN study. *J Urol* 2021;206:914–923.
 23. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1132–1142.
 24. Jian T, Zhan Y, Hu K, et al. Systemic triplet therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:955925.
 25. Freedland SJ, Klaassen ZWA, Agarwal N, et al. Reasons for oncologist and urologist treatment choice in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): A physician survey linked to patient chart reviews in the United States. *J Clin Oncol* 2022;40:16_suppl,5065–5065.
 26. Yanagisawa T, Rajwa P, Thibault C, et al. Androgen receptor signaling inhibitors in addition to docetaxel with androgen deprivation therapy for metastatic hormone sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2022;82:584–598.