



Neue Möglichkeiten in der Bildgebung – etwa durch PSMA-PET/CT – machen es möglich, immer kleinere Metastasen zu detektieren.

Schwerpunkt „Prostatakarzinom“

Therapieoptionen beim metachron oligometastasierten Prostatakarzinom

Thomas Steuber und Tobias Maurer – Martini-Klinik, Prostatakrebszentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Zur Behandlung des metachron oligometastasierten Prostatakarzinoms stehen einige lokale und systemische Optionen zur Verfügung. Welche Strategie in welcher Situation angewandt werden sollte, ist auch abhängig davon, ob eine lokoregionäre oder eine Fernmetastasierung und welches Metastasierungsstadium vorliegt. Die PSMA-PET/CT-Bildgebung spielt dabei eine immer größere Rolle.

Innerhalb der Gruppe von Patienten mit einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) existieren gut definierte Subgruppen mit großer prognostischer Heterogenität. Neben dem Metastasierungsvolumen (high- vs. low-volume; high- vs. low-risk) hat auch der Zeitpunkt der Metastasierung (primär vs. sekundär/metachron) Einfluss auf den Krankheitsverlauf. Das sekundäre mHSPC ist durch einen niedrigeren PSA („prostate-specific antigen“)-Wert, einen günstigeren Gleason-Score und eine geringere Metastasenlast (überwiegend oligometastasiert) charakterisiert, was sich positiv auf die Prognose auswirkt [1].

Im Wesentlichen wird zwischen einem lokoregionären Lymphknotenrezidiv (N1) und einer Fernmetastasierung (M1) unterschieden, die wiederum lymphogen (LN), ossär, viszeral

oder kombiniert erscheinen kann. Therapeutische Ansätze umfassen das Watchful Waiting, eine metastasengerichtete Therapie (MDT), medikamentöse Therapien und kombinierte (multimodale) Konzepte. ►Abb. 1 stellt einen Vorschlag eines Therapiealgorithmus basierend auf PSMA-PET/CT-Bildgebung und Einordnung nach den PROMISE-Kriterien [2] dar.

Therapie der metachronen pelvinen Lymphknotenmetastasierung

Gewissermaßen einen Zwischenbefund zwischen lokalem Rezidiv und systemischer Erkrankung stellt die lokoregionäre LN-Metastasierung dar. Vor allem der Bildgebung kommt hier eine entscheidende Bedeutung zu. In der konventionellen Diagnostik (Computertomografie [CT] bzw. Magnetresonananz-

tomografie [MRT]) wird eine LN-Metastasierung zumeist über das Größenkriterium gestellt, wobei die Grenzen bei Kurzdurchmesser in der axialen Schnittführung > 8 mm pelvin bzw. > 10 mm retroperitoneal liegen [3]. Die PSMA-PET/CT („prostate-specific membrane antigene“-Positronen-Emissions-Tomografie/CT) hat hier eine deutliche höhere diagnostische Genauigkeit [4]: Metastatische LN können bereits ab einer Größe von 2 mm detektiert werden. Insofern sollte die MDT einer lokoregionären LN-Metastasierung in der Regel auf einer PSMA-PET/CT als bildgebende Basisdiagnostik basieren, um die zu behandelnden LN möglichst präzise zu erfassen [5]. Bei der Befunddokumentation der PSMA-PET/CT-Diagnostik haben sich analog zur TNM-Klassifikation die PROMISE-Kriterien („PROstate cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation“) etabliert (►Abb. 2) [2].

Das Ziel einer MDT bei lokoregionärer LN-Metastasierung besteht zunächst darin, den Beginn einer Systemtherapie zu verzögern. Eine Heilung kann zwar in wenigen Fällen beobachtet werden, sollte den Patienten aber nicht in Aussicht gestellt werden. Vereinzelt kann auch die Vermeidung lokaler Komplikationen (z. B. Verhinderung einer Thrombose oder Harnstau durch Dekompression) eine Indikation zur MDT darstellen.

Patienten mit einer ausreichenden Lebenserwartung können bei lokoregionärer LN-Metastasierung sowohl chirurgische als auch strahlentherapeutische Verfahren angeboten werden. Patientenpräferenz, Komorbidität, anatomische Lage der pelvinen LN-Metastasen und Art der Vortherapie sind für die Therapiestrategie entscheidend, belastbare Vergleichsstudien zwischen beiden Verfahren existieren bislang jedoch nicht.

Strahlentherapeutische Therapie des lokoregionären Lymphknotenrezidivs

Bei geplanter Salvage-Radiatio muss zunächst abgeklärt werden, ob im Falle einer vorangegangenen Radiatio eine erneute Bestrahlung möglich ist. Eine Überlappung zurückliegender und aktueller Bestrahlungsfelder ist zu vermeiden, um Kollateralschäden am gesunden Gewebe zu minimieren. ^{18}F -markierte PSMA-Liganden können zukünftig hilfreich sein, da sie eine verringerte renale Ausscheidung und damit geringere Urinaktivität in der Blase aufweisen und somit um den Harnleiter und im Blasenbereich lokalisierte Metastasen besser abgrenzen können [6, 7].

In der Literatur finden sich bereits eine Vielzahl von retrospektiven Fallserien, in denen Patienten mit lokoregionärem LN-Rezidiv eine gezielte Strahlentherapie erhielten. In den meisten dieser Studien wird von einer relativ geringen Toxizität und guten lokalen Kontrolle berichtet.

Eine gepoolte retrospektive Analyse von 506 Patienten, die entweder eine stereotaktische Strahlentherapie („stereotactic body radiation therapy“ – SBRT; max. 10 Fraktionen pro Läsion, ≥ 5 Gy pro Fraktion) oder eine gezielte Lymphknotenbestrahlung („elective nodal radiotherapy“ – ENRT; minimale Gesamtdosis 45 Gy in bis zu 25 Fraktionen) bei N1/M1a-Lymphknotenrezidiv erhielten, ergab zwar eine höhere Toxizität für die ENRT, jedoch auch ein längeres metastasenfrees Überleben (MFS) [8]. Einschränkend ist hier zu vermerken, dass Patienten mit ENRT vermehrt eine begleitende Androgendeprivations-therapie (ADT) erhielten.

Für die internationale, prospektive, randomisierte Phase-II-Studie PEACE V-STORM werden derzeit Patienten mit Prostata-

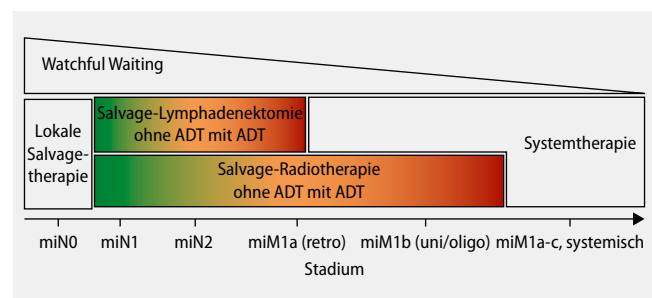
karzinom mit einer oligorekurrenten pelvinen LN-Metastasierung im Becken (≤ 5 LN) rekrutiert. Verglichen werden soll die alleinige LN-Behandlung (SBRT oder Salvage-Lymphadenektomie) plus sechs Monate ADT mit der gleichen Behandlung ergänzt durch eine Bestrahlung des restlichen Beckens. Ergebnisse zum MFS stehen aus [9].

Chirurgische Therapie des lokoregionären Lymphknotenrezidivs

Auch zur Salvage-PLND (pelvine Lymphadenektomie) finden sich in der Literatur mehrere Studien, wobei Serien mit längerem Follow-up in der Regel auf konventioneller Bildgebung oder Cholin-PET/CT beruhen. Die Morbidität wird auch hier als gering beschrieben mit Komplikationen vom Grad 3 in $< 10\%$ der Fällen [10]. In einer Serie ($n = 189$) mit dem längsten Follow-up zeigte sich nach zehn Jahren ein biochemisches bzw. klinisches rezidivfreies Überleben bei 11 % bzw. 31 % der Behandelten, wobei die Patienten überwiegend weitere Therapien, meist in Form einer ADT erhielten. Bei 21 % der Patienten fand sich jedoch kein Tumorgewebe im Resektat [11]. Gründe für die negative Histologie kann die falsch-positiv bewertete Bildgebung sein oder die Tatsache, dass kleinere LN-Metastasen in häufig atypischen anatomischen Lokalisationen vom Operateur übersehen werden.

Eine Markierung der LN-Metastasen im Rahmen einer PSMA-radioguided Surgery (RGS) könnte hier Abhilfe schaffen [12]. Bei dieser Methode werden die LN-Metastasen durch die präoperative Injektion von $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-Tracern radioaktiv markiert. Die derart gelabelten Läsionen können intraoperativ mittels einer Gammasonde detektiert werden. In einer Studie ließ sich mit dieser Methode im Vergleich zur konventionellen Salvage-PLND eine niedrigere Rate negativer Histologien (0 vs. 31 %) und ein entsprechend verbessertes PSA-Ansprechen (PSA-Wert-Halbierung bei 92 vs. 50 %) erzielen [12].

Die bisher größte Studie mit 553 mittels RGS behandelte Patienten wurde kürzlich von Knipper et al. veröffentlicht [13]. Nach einem zweijährigen Follow-up lag die Rate des therapiefreien Überlebens für Patienten, die ein postoperatives PSA-Ansprechen ($< 0,1$ ng/ml) erreichten, bei 81 %. Dabei stellen eine niedrige Anzahl von LN-Metastasen, ein niedriger Ausgangs-PSA-Wert mit geringer Verdopplungszeit als auch ein günstiger Gleason-Score zum Zeitpunkt der Primärdiagnose gute Selektionskriterien für die RGS dar.



1 Mögliche Therapiestrategie beim hormonsensitiven biochemischen Rezidiv basierend auf der PSMA-PET/CT-Diagnostik und der vorgeschlagenen PROMISE-Klassifikation [2] (Abkürzung: ADT = Androgendeprivations-therapie)

Metastasenorientierte Therapie (MDT) von Fernmetastasen

Die häufigste Organmanifestation beim Prostatakarzinom ist das Skelettsystem. Bis vor Kurzem galt die MDT bei Fernmetastasen als sinnloses Unterfangen, ausgenommen der Therapie symptomatischer Metastasen. Die Frage, ob eine Bestrahlung von Knochenmetastasen im oligometastasierten Stadium den weiteren Krankheitsprogress verzögert oder gar den Übergang in ein polymetastasierte Stadium verhindert und somit die Prognose verbessert, wurde bis heute nicht eindeutig beantwortet.

In der randomisierte Phase-II-Studie SABR-COMET wurden 99 Patienten mit verschiedenen Tumorarten (max. 5 Metastasen) behandelt [14]. 16 von ihnen hatten ein Prostatakarzinom. Nach 1:2-Randomisierung erhielten die Teilnehmenden aus dem Kontrollarm eine leitliniengerechte Systemtherapie. Im experimentellen Arm wurden zusätzlich alle Metastasen hochdosiert bestrahlt. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Das mediane Follow-up lag bei 51 Monaten. Es zeigte sich ein signifikanter OS-Vorteil im experimentellen Arm gegenüber der Kontrollkohorte (median 50 vs. 25 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,47; $p = 0,006$). Nebenwirkungen vom Grad ≥ 2 waren im experimentellen Arm häufiger (bei 29 vs. 9%) bei vergleichbarer Lebensqualität. Eine Phase-III-Studie mit einem analogen Design ist unterwegs. Auch wenn die geringe Anzahl an Patienten nur bedingt Schlussfolgerungen zulässt, ergibt sich doch der Hinweis, dass eine lokale MDT als Zusatz zur systemischen Therapie das OS verlängern kann.

Studien zur Rolle der MDT beim oligorekurrenten Prostatakarzinom

Die bisher relevantesten Ergebnisse zur Rolle der MDT durch Bestrahlung beim Prostatakarzinom lieferten die beiden Phase-II-Studien STOMP und ORIOLE [15, 16]. In beiden Studien erhielten Patienten mit Prostatakarzinom und ein bis drei LN- oder Knochenmetastasen randomisiert entweder eine alleinige MDT (Interventionsarm) oder Watchful Waiting. Die Baseline-Beurteilung der Metastasen erfolgte durch konventionelle Bildgebung (ORIOLE) bzw. Cholin-PET/CT (STOMP). In ORIOLE erhielten alle Patienten im Behandlungsarm vor Therapiebeginn eine PSMA-PET/CT. Der behandelnde Strahlentherapeut kannte das PSMA-PET/CT-Ergebnis nicht, sodass

es möglich war, dass nicht alle PSMA-positiven Herde bestrahlt wurden.

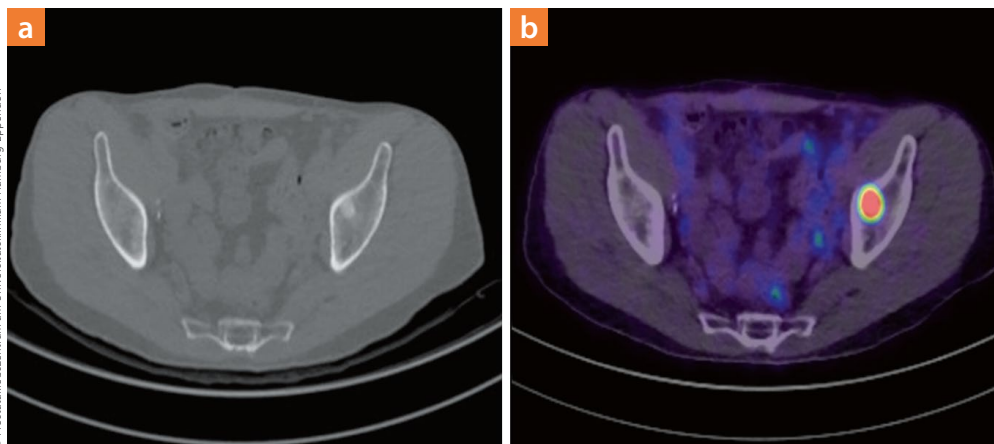
Nach einem Langzeit-Follow-up von median 52,5 Monaten wurden die Studienergebnisse beider Studien zusammen ausgewertet [17]. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) der gepoolten Kohorte betrug 11,9 Monate mit MDT versus 5,9 Monate in der Kontrollgruppe (HR 0,44; $p < 0,001$). Interessanterweise hatten Patienten aus der ORIOLE-Studie, bei denen keine unbehandelten PSMA-PET/CT-positiven Herde vorlagen, ein signifikant längeres MFS (29 vs. 6 Monate; $p = 0,0008$), was die Bedeutung der modernen PET-Bildgebung für die Patientenselektion einer MDT unterstreicht [16, 17]. Limitationen beider Studien sind die kleinen Fallzahlen und das Fehlen solider onkologischer Endpunkte wie Zeit zur Kastrationsresistenz sowie OS.

Der Einsatz der MDT erscheint also weiterhin gerechtfertigt, um den Beginn einer ADT hinauszuzögern. Auf Basis der publizierten Daten kann die Hormontherapie bei Patienten im hormonsensitiven Stadium durchschnittlich um zwei Jahre verzögert werden. Je nach Progressionsmuster lässt sich die MDT auch wiederholen, wenn erneut ein oligometastatisches Stadium („oligo-progressiv“) diagnostiziert wird. Ob die durch eine induktive MDT aufgeschobene Systemtherapie bei rasch progredienten, jüngeren Patienten andererseits auch zu einem Zeitverlust und somit einem prognostischen Nachteil führt, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Diese unzureichende Datenlage sollte bei der Patientenselektion berücksichtigt werden.

Medikamentöse Therapie der metachronen Fernmetastasierung

Durch Doublet-Therapien (ADT plus Docetaxel oder neuartigen Hormontherapien wie Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid) sowie Triplet-Therapien (ADT plus Docetaxel und Darolutamid) ließ sich in den letzten Jahren beim mHSPC ein signifikanter Überlebensvorteil gegenüber der alleinigen ADT erzielen (siehe Artikel Ohlmann C.; Seite 16). Eine gründliche Betrachtung der Studien macht deutlich, dass die Wirksamkeit der einzelnen Substanzen je nach Metastasierungsvolumen oder Risikokategorie unterschiedlich ausfällt.

Diesem Umstand trägt die aktuelle deutsche S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom Rechnung, indem beim mHSPC vorab eine Einteilung der Tumoren in high- und low-volume (nach der



2 Beispiel einer metachronen ossären Oligometastasierung 1 Jahr nach radikaler Prostatektomie sowie adjuvanter Radiotherapie mit 64 Gy bei einem pT3a, ISUP 4 R1 pN0 (0/18) Prostatakarzinom (iPSA 23 ng/ml). Aufgrund einer PSA-Entwicklung auf 185 ng/ml wurde eine PET/CT durchgeführt. **a)** Natives CT-Bild mit singulärer Knochenmetastase im Os ilium links mit Nachweis einer Sklerosierung; **b)** ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Aufnahme mit PSMA-Anreicherung (SUV3) in gleicher Lokalisation.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Studie CHAARTED) sowie in high- und low-risk (nach der Studie LATITUDE) empfohlen wird (Grad A) und entsprechend Behandlungsempfehlungen für die einzelnen Risikokategorien gegeben werden [18]. Die low-volume/-risk Kategorie ist dabei als Synonym für die Oligometastasierung zu betrachten. Eine Unterteilung in de novo versus metachron findet sich aufgrund der spärlichen Datenlage in der Leitlinie nicht.

ADT plus Docetaxel beim metachron oligometastasierten mHSPC

Studien beim mHSPC zur ADT in Kombination mit Docetaxel zeigen einen konsistenten Überlebensvorteil für Patienten mit einer high-volume Erkrankung (Metastasierung de novo und metachron). Beim low-volume mHSPC ist die Datenlage wiederum inkonsistent. Eine gepoolte Analyse der beiden Studien CHAARTED und GETUG-AFU 15 ergaben keinen signifikanten Benefit der zusätzlichen Docetaxel-Behandlung in der low-volume Situation (HR 1,03; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,77–1,38) [19]. Dabei ergab auch eine Subgruppenauswertung von 193 Personen mit metachron metastasiertem low-volume mHSPC keinen OS-Vorteil. Die Kombination mit zusätzlich Darolutamid im Rahmen einer Triple-Therapie führte bei low-volume Metastasierung zu keinem signifikanten OS-Vorteil gegenüber ADT plus Docetaxel, eine weitere Untergliederung in metachron, low-volume liegt nicht vor [20]. Unter Nutzen-Risiko-Abwägung sollte daher die Docetaxel-Gabe bei der metachronen Oligometastasierung lediglich im Falle solitärer Organmetastasen diskutiert werden.

Abirateron beim metachron oligometastasierten mHSPC

Eine Metaanalyse der Phase-III-Studien LATITUDE, die zur Zulassung von Abirateron beim high-risk mHSPC geführt hat, sowie STAMPEDE deutete auf einen konsistenten OS-Vorteil für Patienten, die bei bestehender high- und low-volume Metastasierung mit der Kombination aus ADT und Abirateron/Prednison behandelt wurden [21, 22]. Die Reduktion des Sterberisikos lag aggregiert bei $\leq 0,65$. Diese Daten lassen jedoch nur Schlüsse für de novo metastasierte Tumoren zu, da in LATITUDE ausschließlich und in STAMPEDE zu 90 % Patienten mit de novo metastasierter Erkrankung teilgenommen hatten. Separate Analysen für die metachrone oder gar metachron oligometastasierte Situation existieren daher nicht.

Neue Androgenrezeptorblocker beim metachron oligometastasierten mHSPC

Auch die Androgenrezeptorblocker Apalutamid und Enzalutamid wurden in prospektiv randomisierten Multicenterstudien beim mHSPC untersucht [23, 24]. Interessanterweise wurden in allen Studien „all comer“-Patienten eingeschlossen, deren Tumoren sowohl high- wie auch low-volume/-risk sowie de novo oder metachron metastasiert sein durften. Für die Gesamtpopulation konnte in den Phase-III-Studien TITAN (Apalutamid) wie auch der ENZAMET (Enzalutamid) eine signifikante Reduktion des Sterberisikos für die jeweilige ADT-Kombinationstherapie erreicht werden.

Besonders lohnend im Sinne der Fragestellung ist die Betrachtung der Subgruppen der metachronen M1-Tumoren [23]. In der Veröffentlichung der Langzeitdaten der TITAN-Studie zeigte sich nach 44 Monaten Follow-up auch in der Gruppe der Pati-

enten mit metachron metastasierten Tumoren (20 %) ein signifikant längeres OS (HR 0,39; 95 %-KI 0,22–0,69) [13]. Eine kürzlich publizierte isolierte Betrachtung der Personen mit metachronen low-volume metastasierten Prostatakarzinomen ergab auch hier einen signifikanten OS-Vorteil zugunsten der Kombination aus ADT und Apalutamid [25].

In der ENZAMET-Studie war die Anzahl der Patienten mit metachron metastasierten Karzinomen sogar noch größer: 28 % der 1.192 Teilnehmenden wiesen eine metachrone Metastasierung auf ($n = 327$), bei 66 % davon wiederum war diese low- oder oligometastasiert [24]. Patienten mit metachron metastasierten (OS: HR 0,59; 95 %-KI 0,29–1,06) und metachron oligometastasierten Tumoren (OS: HR 0,40; 95 %-KI 0,16–0,97) profitierten von einer zusätzlichen Enzalutamid-Gabe [26].

Lymphogen fernmetastasiertes Prostatakarzinom

Das lymphogen fernmetastasierte Tumorstadium M1a weist meist eine Oligometastasierung auf. Da bis auf die Phase-III-Studie STAMPEDE alle zulassungsrelevanten Studien mindestens eine Knochenmetastasierung (M1b) als Einschlusskriterium gefordert haben, gibt es kaum Daten aus randomisierten Studien, die Argumente für eine Kombinationstherapie beim M1a-Tumorstadium liefern könnten. Eine alleinige ADT wäre daher eine Option. Da im Zulassungstext für Apalutamid und Enzalutamid mit der Formulierung „zugelassen für die Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms“ eine breite Indikation ausgesprochen wurde, bliebe auch eine Kombinationstherapie bei Personen mit lymphogen fernmetastasiertem Tumor eine Option. Die Patienten müssen dabei auf die limitierte Datenlage aufgeklärt werden.

Fazit für die Praxis

- ▶ Das metachron oligometastasierte Prostatakarzinom unterscheidet sich prognostisch vom polymetastasierten Erkrankungsstadium. Die Definition „oligometastasiert“ ist nicht einheitlich, am besten validiert scheint die Low-Volume-Klassifikation nach CHAARTED für die Fernmetastasierung. Bei der lokoregionären LN-Metastasierung sollten maximal 5 LN-Metastasen vorliegen.
- ▶ Die medikamentöse Standardtherapie der M1-Situation ist die ADT, seit Kurzem insbesondere die Kombinationstherapie aus ADT plus Apalutamid oder Enzalutamid.
- ▶ Neue Möglichkeiten der Bildgebung mit PSMA-PET/CT haben die Frage der lokalen MDT durch Bestrahlung oder Operation aufgeworfen. Das PSMA-PET/CT sollte wegen seiner überlegenen diagnostischen Genauigkeit die Grundlage für eine Indikationsstellung zur MDT sein.
- ▶ Bei einer lokoregionären LN-Metastasierung hat die MDT durch Radiatio und/oder PLND (ggf. in Kombination mit einer vorübergehenden Hormontherapie) einen festen Stellenwert. Bei guter Patientenselektion kann die Progression um bis zu zwei Jahren hinausgezögert werden. Bei der operativen Therapie sollte vorab eine ^{99m}Tc -PSMA-Radioligandenmarkierung erfolgen, um intraoperativ eine Radiodetektion zu ermöglichen.
- ▶ Die stereotaktische Strahlentherapie von Knochenmetastasen kann den Einsatz der ADT signifikant verzögern und hat eine niedrige Rate an Nebenwirkungen. Ob der Krankheitsverlauf beeinflusst wird, ist derzeit noch unklar. Umgekehrt gibt es Hinweise, dass die Zunahme der MDT zu ADT

(plus Apalutamid oder Enzalutamid) Vorteile beim OS bringen kann.

- **Prospektive Studien sind unterwegs und werden weitere Erkenntnisse zum Stellenwert der multimodalen Therapie beim oligometastasierten PC mit sich bringen.**

Literatur

1. Francini E et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate*. 2018;78(12):889-95
2. Eiber M et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med*. 2018;59(3):469-78
3. Hövels AM et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008;63(4):387-95
4. Jilg CA et al. Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics*. 2017;7(6):1770-80
5. Walacides D et al. Comparison of (68) Ga-PSMA ligand PET/CT versus conventional cross-sectional imaging for target volume delineation for metastasis-directed radiotherapy for metachronous lymph node metastases from prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2019;195(5):420-9
6. Eiber M et al. (18)F-rhPSMA-7 PET for the Detection of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2020;61(5):696-701
7. Giesel FL et al. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2019;60(3):362-8
8. De Bleser E et al. Metastasis-directed Therapy in Treating Nodal Oligorecurrent Prostate Cancer: A Multi-institutional Analysis Comparing the Outcome and Toxicity of Stereotactic Body Radiotherapy and Elective Nodal Radiotherapy. *Eur Urol*. 2019;76(6):732-9
9. Tsuchida K et al. Clinical outcomes of definitive whole pelvic radiotherapy for clinical lymph node metastatic prostate cancer. *Cancer Med*. 2020;9(18):6629-37
10. Ploussard G et al. Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2019;76(4):493-504
11. Bravi CA et al. Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Nodal Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Not as Good as Previously Thought. *Eur Urol*. 2020;78(5):661-9
12. Knipper S et al. Metastases-yield and Prostate-specific Antigen Kinetics Following Salvage Lymph Node Dissection for Prostate Cancer: A Comparison Between Conventional Surgical Approach and Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):50-3
13. Knipper S et al. Biochemical Response of <0.1 ng/ml Predicts Therapy-free Survival of Prostate Cancer Patients following Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Salvage Surgery. *Eur Urol Oncol*. 2024;9:S2588-9311(24)00112-3
14. Palma DA et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2830-8
15. Ost P et al. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-53
16. Phillips R et al. Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650-9
17. Deek MP et al. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3377-82
18. S3-Leitlinie Prostatakarzinom. AWMF-Registernr: 043/022OL
19. Gravis G et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHARTED and GETUG-AFU15 Studies. *Eur Urol*. 2018;73(6):847-55
20. Hussain M et al. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(20):3595-607
21. Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352-60
22. James ND et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-51
23. Chi KN 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(20):2294-303
24. Davis ID et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-31
25. Merseburger A et al. Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *Eur J Cancer*. 2023;193:113290
26. Sweeney CJ et al. Overall Survival of Men with Metachronous Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Treated with Enzalutamide and Androgen Deprivation Therapy. *Eur Urol*. 2021;80(3):275-9

Korrespondierender Autor Prof. Dr. med. Thomas Steuber

Martini-Klinik
Prostatakrebszentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
steuber@uke.de
