

Neue Erkenntnisse zur Behandlung von Oligometastasierten

von Hans-J.

Der Begriff der metastasengerichteten Therapie

Werden nach einer Behandlung des Primärtumors in der Prostata darüber hinaus die Metastasen therapiert, bezeichnet man dies als metastasengerichtete Therapie oder MDT (metastases directed therapy). Die Entfernung der Metastasen wird auch als Metastasektomie (metastasectomy) bezeichnet.

Für die lokale Behandlung von Lymphknotenmetastasen gibt es grundsätzlich die Möglichkeit der Lymphadenektomie, also der operativen Entfernung der befallenen und darüber hinaus der verdächtigen Lymphknoten. Daneben ist es möglich, Lymphknoten- und Knochenmetastasen mit Intensitätsmodulierter Radiotherapie (IMRT) oder stereotaktischer Bestrahlung (SBRT, z. B. CyberKnife®, Truebeam®) zu bestrahlen.

Die SBRT bietet sich vor allem für das Bestrahlen von Oligometastasen an.

Argumente für eine metastasengerichtete Therapie

Welche Gründe sprechen nun für die lokale Behandlung eines oligometastasierten Prostatakrebses?

Der wichtigste Faktor für die Prognoseverbesserung bei einer oligometastatischen Situation ist die erfolgreiche Therapie des Primärtumors in der Prostata. Damit wird die größte Tumormasse bzw. Tumormasse entfernt (cytoreductive therapy). Erst dann kann die Tumormasse durch die Behandlung der Metastasen weiter gesenkt werden.

Studien zeigen, dass eine Operation der Prostata neben einer Hormontherapie zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führt. Man kann daraus schließen, dass eine weitere Tumormassensenkung durch Entfernen der Metastasen zu einer weiteren Verlängerung der Überlebenszeit führt, obwohl sich dies erst vereinzelt aus kleineren Studien ergab.

Die metastasengerichtete Therapie kann ein Rezidiv behandeln und damit ein Ansteigen des PSA-Wertes verzögern, wie in mehreren Studien gezeigt wurde. Dadurch kann der Beginn der Hormontherapie später eingeleitet werden. Man geht davon aus, dass dies zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen kann.

Es gibt heute bessere bildgebende Verfahren, die für die Therapie herangezogen werden können. Dadurch kann eine oligometastatische Situation besser diagnostiziert werden, und lokale Therapien der genau lokalisierten Tumorerde sind möglich.

Die Behandlung von Metastasen ist heute mit sehr geringen Nebenwirkungen u. a. durch eine SBRT-Bestrahlung möglich. Die behandelten Metastasen werden damit dauerhaft zerstört. Auch wenn damit oft wegen wieder neu auftretender Metastasen keine dauerhafte Wirkung erreicht wird, kann die Behandlung Vorteile für den Patienten bringen.

Die Metastasen können in einem späteren Stadium zu Beschwerden führen, wenn sie weiter gewachsen sind. Dies kann durch eine frühzeitige Entfernung vermieden werden.

Bei anderen Krebsarten wird heute bereits sehr häufig eine metastasengerichtete Therapie durchgeführt. Entsprechende Studien weisen hier eine gute Wirksamkeit dieser Therapie nach [17].

Man verstirbt selten am Tumor in der Prostata selbst, sondern zu über 90 % ruft die Metastasierung die lebensbedrohliche Situation hervor [8]. Allerdings werden die Metastasen vor allem durch den Primärtumor in der Prostata verursacht.

Kastrationsresistente Tumorzellen können sich auch in den Metastasen bilden und von dort aus weiter metastasieren. Die metastasengerichtete Therapie kann durch die Entfernung dieser Metastasen das Eintreten der Kastrationsresistenz verzögern oder möglicherweise sogar verhindern [18].

Vor einigen Jahren noch hat man eine Prostataoperation abgebrochen, wenn Lymphknotenmetastasen festgestellt wurden. Heute entfernt man trotzdem die Prostata, um die Tumormasse zu senken. Die im Kapitel 10 dargestellten Studien zeigen, dass dies die Prognose deutlich verbessert.

Argumente gegen eine metastasengerichtete Therapie

Es gibt auch gute Gründe *gegen* metastasengerichtete Therapien.

Die vorliegenden kleinen Studien sind kein ausreichender Nachweis, dass eine Verlängerung der Lebenszeit durch diese Therapien erreicht werden kann.

Die Wirksamkeit dieser Therapien zeigte sich in manchen Studien am deutlichsten bei Patienten, die bereits eine vergleichsweise gute Prognose hatten. Es waren Patienten mit einer oder zwei Metastasen. Ob die Prognose sich bei diesen Patienten durch lokale Therapien weiter deutlich verbessert, ist ungeklärt.

Es können nur die in bildgebenden Verfahren sichtbaren Metastasen entfernt werden. Es ist aber mit kleineren Mikrometastasen zu rechnen, die im weiteren Verlauf wieder zu größeren Metastasen wachsen können. Deshalb müsste eine lokale Therapie mit einer systemischen Therapie kombiniert werden.

Die vorliegenden Studien verfolgen das Ziel, den Beginn der Hormontherapie später erfolgen zu lassen, da dies ein messbares Ergebnis für eine Studie ist. Der Beobachtungszeitraum dieser Studien war zu kurz, um Aussagen über eine Verlängerung der Überlebenszeit zu machen.

In anderen, älteren Studien konnte jedoch allgemein kein Unterschied in der Dauer der Lebenszeit zwischen einem sofortigen Beginn einer Hormontherapie und einem verzögerten Beginn einer Hormontherapie festgestellt werden. Damit werden das Ziel und das Ergebnis der angegebenen Studien in Frage gestellt.

Auf Grund der im letzten Punkt erwähnten Studien beginnen manche Ärzte erst mit einer Hormontherapie, wenn durch den Prostatakrebs Symptome wie Schmerzen auftreten.

Dies ist eine vertretbare Vorgehensweise, da sich aus der erwähnten Studien ergibt, dass ein verzögerter Beginn der Hormontherapie die gleiche Überlebenszeit ergibt wie eine sofortige Hormontherapie.

Dies gilt jedoch nicht für Patienten mit hohem Risiko, die ohne Hormontherapie schnell sehr hohe PSA-Werte zeigen. Die Studien betrachteten auch nur Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Schröder et al. erstellten zu dieser Frage die EORTC 30846 Phase-III-Studie [19]. Untersucht wurden Patienten mit wenigen Lymphknotenmetastasen und keinen Knochenmetastasen. In der Studie konnte zwischen einem sofortigen Beginn der Hormontherapie und einem verzögerten Beginn kein Unterschied im Prostatakrebs-spezifischen Überleben fest gestellt werden.

Andere Studien untersuchten die Dauer dieses Überlebens, nachdem eine Prostataoperation durchgeführt worden war. Isbarn, Huland und Graefen [20] stellten fest, dass nach zehn Jahren nach einer Prostataoperation nur 19 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen durch die Prostatakrebskrankung verstorben waren. Dabei waren 21 % der untersuchten Patientengruppe nach der Operation bestrahlt worden und 13,6 % hatten eine Hormontherapie erhalten. Boorjian et al. [21] stellten fest, dass nach zehn Jahren nur 14,2 % der Patienten mit Lymphknotenmetastasen nach Prostataoperation an Prostatakrebs verstorben waren.

Es wird berichtet, dass die Hormontherapie, die die meisten der Patienten in dieser Studie machten, keinen Einfluss auf die Überlebenszeit hatte.

Bei den genannten Studien von Isbarn und Boorjian wurde nur auf die darin angegebene tumorspezifische Überlebenszeit Bezug genommen. Die Ergebnisse mit einer Hormontherapie in diesen Studien waren jeweils ein geringerer Anstieg des PSA-Wertes und ein langsames, lokales Fortschreiten des Tumors.

Diese Ergebnisse können natürlich die Intention der lokalen Therapien in Frage stellen, die ja auf einen verzögerten Beginn der Hormontherapie ausgerichtet sind und damit eine Verlängerung der Überlebenszeit erwarten. Vor allem die unten dargestellte wiederholte Therapie der bildgebender erkennbaren Metastasen (z. T. Knochenmetastasen) konnte aber zu einer längeren Progressionsfreiheit ohne Hormontherapie führen. Da die Prostata bereits therapiert war, gingen von dieser keine neuen Metastasen aus. Die Metastasen selbst führen in geringerem Umfang zu neuen Metastasen, so dass mit der Bestrahlung der sichtbaren Metastasen in der Hälfte der Fälle eine dauerhafte Besserung, d. h. kein erneuter Anstieg des PSA-Wertes, erreicht werden konnte.

Die genannten Studien von Isbarn und Boorjian können zwar zeigen, dass ein Patient nach einer Prostataoperation trotz Lymphknotenmetastasen eine vergleichsweise gute Prognose besitzt. Damit wird aber nicht bewiesen, dass das Entfernen von Metastasen keine positive Wirkung besitzt. Wenn dies nicht allgemein angenommen würde, so wären die vielfach im Rahmen einer Operation gemachten Lymphadenektomien sinnlos.

Die oben als Argument gegen eine metastasengerichtete Therapie genannten Studien beziehen sich nur auf Lymphknotenmetastasen. Patienten mit Knochenmetastasen haben leider allgemein eine schlechtere Prognose als Patienten, die nur Lymphknotenmetastasen haben. Mit einer Bestrahlung können aber auch Knochenmetastasen und andere Metasta-

sen behandelt werden. Sofern die Behandlung selbst nur geringe Nebenwirkungen hat, wie z. B. eine SBRT-Bestrahlung, kann man versuchen, die Knochenmetastasen abzutöten in der Erwartung, die Prognose zu verbessern und gleichzeitig Knochenschmerzen vorzubeugen.

Teilweise wird auch in Frage gestellt, ob Metastasen überhaupt metastasieren. Wenn dies nicht der Fall wäre, so wäre eine metastasengerichtete Therapie ohne große Wirkung. Prof. Hölzel vom Krebsregister München hat auf Grund seiner Statistiken erklärt: „Metastasen metastasieren nicht“ [22]. Dies betont auch Prof. Stief [23]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Haffner et al. [24] die zeigten, dass die kastrationsresistenten Fernmetastasen von einem kleinen Tumorherd innerhalb der Prostata ausgegangen waren.

Wenn von Lymphknotenmetastasen keine weitere Metastasierung ausgehen würde, so könnte man auf die Behandlung dieser in der Regel asymptomatischen Metastasen verzichten.

Es wird teilweise auch davon ausgegangen, dass Knochenmetastasen keine weiteren Metastasen verursachen [8].

Zu anderen Ergebnissen kommt die neuere Studie von Gundem [25], in der dargestellt wird, auf welchen Wegen sich Metastasen bilden. Danach können auch Metastasen streuen und neue Metastasen bilden.

Das Feststellen von Oligometastasen durch bildgebende Verfahren

Heute wird eine oligometastatische Situation meist mit einem bildgebenden Verfahren festgestellt, z. B. durch eine PSMA-PET/CT. Neben einer PSMA-PET/CT könnte auch eine ¹¹C-Cholin-PET/CT, eine mpMRT, teilweise mit Endorektalspule, eine MRT des Beckens oder ein TRUS (transrektaler Ultraschall) eingesetzt werden. Derzeit liefert eine Ganzkörper-PSMA-PET/CT in der Regel die besten Ergebnisse, um Metastasen zu erkennen [26].

Nur mit diesen bildgebenden Verfahren kann man die Zahl und die Lage der Metastasen ohne Operation ermitteln. Meistens werden sie heute eingesetzt, wenn der PSA-Wert nach einer Operation oder Bestrahlung wieder steigt, also in einer Rezidivsituation. Daher ist dies die häufigere Situation, mit der Ärzte konfrontiert werden (recurrent oligometastatic oder metachronous). Es wird aber auch zunehmend bei höheren PSA-Werten sofort nach der Biopsie statt eines Knochenszintigramms eine PSMA-PET/CT gemacht und eine oligometastatische Situation festgestellt (primary oligometastatic oder synchronous). Bei höheren PSA-Werten wollen viele Patienten wissen, wie weit der Tumor bereits gestreut hat, und lassen eine PSMA-PET/CT machen, um auf dieser Grundlage über die weitere Therapie zu entscheiden.

Das früher häufig eingesetzte Knochenszintigramm hinkt diesen Befunden teilweise 9-12 Monate hinterher [19].

Aber auch eine PSMA-PET/CT liefert keine hundertprozentigen Ergebnisse. Teilweise werden Metastasen angezeigt, wo keine sind (falsch positiv), und manche Metastasen werden nicht angezeigt (falsch negativ). So berichtete Prof. Heidenreich (Universitätsklinikum Köln) von einem Fall, bei dem sich nur eine Metastase in der PSMA-PET/CT zeigte, bei der folgenden Lymphadenektomie aber vier befallene Lymphknoten festgestellt wurden [28].

Bei niedrigen PSA-Werten ist die Genauigkeit einer PSMA-PET/CT nicht so gut wie bei höheren Werten. Prof. Amthauer gab dazu folgende Übersicht, in der zum Vergleich auch die Werte für eine Cholin-PET-CT angegeben sind [29]: In einer Rezidivsituation wird daher in der Regel ab einem PSA-Wert von >1 ng/ml ein bildgebendes Verfahren eingesetzt.

Ist der Patient allerdings PSMA-negativ, dies sind ca. fünf bis sieben Prozent der Patienten, so kommt eine PSMA-PET/CT zu keinen Ergebnissen. In diesem Fall ist immer noch eine Cholin-PET/CT oder eine FDG-PET/CT möglich.

Neuere Studien weisen darauf hin, dass in Zukunft Oligometastasen auch durch ein unterschiedliches mikroRNA-Muster von Polimetastasen/systemischen Metastasen abgegrenzt werden können.[30][31]

Mikrometastasen

Die Genauigkeit einer PSMA-PET/CT ist begrenzt. Man kann derzeit Metastasen ab einer Größe von 1 mm erkennen. In einer metastasierten Situation ist aber damit zu rechnen, dass es noch kleinere Metastasen gibt, die in der PSMA-PET/CT nicht sichtbar sind. Alle Metastasen, die nicht sichtbar sind, werden als Mikrometastasen bezeichnet. Wenn mit einer PSMA-PET/CT befallene Lymphknoten sichtbar werden, so ist davon auszugehen, dass noch weitere, mit den bildgebenden Verfahren als nicht befallen erkennbare, Lymphknoten betroffen sind.

Der Begriff Mikrometastasen wird nicht einheitlich verwendet. Teilweise sind damit Metastasen gemeint, die z. B. mit einer PSMA-PET/CT nicht mehr erkennbar sind. Andererseits spricht man auch von Mikrometastasen, wenn durch eine histologische Untersuchung Lymphknoten während oder nach der Operation als befallen erkannt werden, diese aber noch nicht vergrößert sind, oder vor der Operation mit einer MRT-Untersuchung erkennbar waren.

Steigt der PSA-Wert nach einer Operation wieder an, ohne dass Metastasen mit bildgebenden Verfahren zu erkennen sind, so kann man versuchen, diese Mikrometastasen zu behandeln. Eine Therapie dieser Mikrometastasen ist vor allem systemisch, z. B. mit Hormontherapie, möglich oder durch eine Bestrahlung des Bereichs, in dem man diese Mikrometastasen vermutet. So wird oft eine Bestrahlung des Beckens gemacht, wenn nach einer Prostataoperation der PSA-Wert wieder ansteigt. Auch eine PSMA-Radioligandentherapie mit z. B. Lu177 kann Mikrometastasen bekämpfen. Außerdem können mit einer Lymphadenektomie Mikrometastasen entfernt werden, da dabei nicht nur die zuvor erkennbar befallenen, sondern auch weitere Lymphknoten entfernt werden. Bei einer histologischen Untersuchung der entnommenen Lymphknoten stellt man dann fest, dass bisher unauffällige Lymphknoten doch bereits befallen waren [28].

Um zirkulierende Tumorzellen im Körper festzustellen, ist jetzt das CPC-Verfahren zugelassen worden [29]. Damit kann die Anzahl von zirkulierenden Tumorzellen (CTC) im Blut nachgewiesen werden. Dabei wurde jetzt festgestellt, dass bei zwei Dritteln der Männer, bei denen ein lokal begrenzter Tumor diagnostiziert worden war, bereits Prostatakrebszellen im Blut gefunden wurden. Man vermutet daher, dass entweder schon bald nach Entstehung eines Tumors solche Zellen im Körper kursieren, oder aber dass viele bösartige Geschwulste sich schon ausbreiten, lange bevor dies von Ärzten bemerkt wird [32][33].

Bei einigen Patienten bilden sich trotz zirkulierender Krebszellen keine klinischen Metastasen [8]. Grundsätzlich befinden sich allerdings auch bei gesunden Menschen immer Krebszellen im Körper.

Die Diagnose von Oligometastasen vor einer Operation oder Bestrahlung der Prostata.

Wird vor der Therapie des Primärtumors, also bereits bei der ersten Diagnose, eine metastasierte Situation festgestellt, so beginnt man in aller Regel mit einer Hormontherapie. Diese behandelt die Symptome sehr gut und senkt den PSA-Wert deutlich. Es besteht allerdings neben einer ganzen Reihe von Nebenwirkungen die Gefahr von Gefäßkrankheiten wie Herzinfarkt. Darüber hinaus wird der Tumor vielfach nach zwei bis drei Jahren gegen die Behandlung resistent. Viele Patienten berichten dagegen von weitaus längeren Zeiträumen, bis diese Resistenz auftritt.

Die Hormontherapie allein kann die Tumoraktivität stoppen, aber den Tumor nicht beseitigen. So stellt Heidenreich [34] nach der Untersuchung von im Rahmen einer Operation entnommenem Prostata-Gewebe fest: „Unsere Ergebnisse zeigten, dass bei allen RPE- Patienten vitale und metastasierungsfähige Tumorzellklone intraprostatisch (= innerhalb der Prostata) vorhanden waren und die alleinige ADT (= Hormontherapie) trotz sehr gutem biochemischem Ansprechen (= Rückgang des PSA-Wertes) nicht zu einer Elimination der biologisch aktiven Tumorzellklone geführt hat.“

Mit anderen Worten, diese Patienten hatten vor der Prostataoperation eine Hormontherapie gemacht, die zu einem deutlichen Rückgang des PSA-Wertes führte. Trotzdem waren in der durch die anschließende Operation entnommenen Prostata noch aktive und metastasierungsfähige Tumorzellen vorhanden. Diese hatte die zuvor durchgeführte Hormontherapie nicht beseitigen können. Die Gefahr von neuen Metastasen war also weiter gegeben.

Es wird daher heute in der Regel auch in einer metastasierten Situation die Prostata operativ oder mit Bestrahlung therapiert. Dies ist nur indirekt eine metastasengerichtete Therapie. Der Primärtumor streut und es bilden sich in dieser Weise Metastasen. Eine Entfernung des Primärtumors ist daher eine sehr wirksame Maßnahme, wie auch die im folgenden vorgestellten Studien zeigen.

Die Wirksamkeit einer Prostataoperation bei einem metastasierten Prostatakrebs

Es gibt eine Studie von Culp [35] basierend auf der SEER Datenbank [107], die zeigt, dass eine Verlängerung der Lebenszeit zu verzeichnen ist, wenn der Primärtumor, also die Prostata, vor Beginn oder während der Hormontherapie behandelt wird. So lebten 60 % der behandelten Patienten trotz M1-Metastasen nach fünf Jahren, während nur 22 % der unbehandelten Patienten nach fünf Jahren noch lebten. Dies ist eine größere Verlängerung der Lebenszeit als derzeit mit einer systemischen Therapie erreicht werden kann.

Bild zitiert aus Culp [35] – RP = Prostataoperation, BT = Bestrahlung, NSR = keine Therapie, mo = Monate

Eine Studie von Fossati et al. [37] gruppierte die untersuchten Patienten mit M1- Metastasen danach, wie hoch ihre Wahrscheinlichkeit war, eine Überlebenszeit von drei Jahren zu erreichen. Damit wurden die Patienten entsprechend dem Ausmaß der Erkrankung gegliedert. Dann wurde geprüft, wann die Patienten mit und die ohne Prostataentfernung gestorben waren. Es zeigte sich eine höhere Wahrscheinlichkeit, nach drei Jahren den Krebs zu überleben, wenn der Primärtumor therapiert wurde. Insbesondere bei Patienten, die bereits vor der Prostatabehandlung eine hohe Wahrscheinlichkeit hatten, eine Überlebenszeit von drei Jahren zu erreichen, wurde eine Verbesserung von bis zu 30 % erreicht. Bei Patienten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit nahm die Wirksamkeit der Prostatektomie stark ab.

Die Behandlung von Metastasen mit stereotaktischer Bestrahlung (SBRT)

Darüber hinaus ist mit der stereotaktischen Bestrahlung (SBRT) (z. B. CyberKnife®) u. a. eine fokale Bestrahlungstechnik verfügbar die ermöglicht, die Metastasen eng umgrenzt zu bestrahlen. Diese Bestrahlung wird überwiegend bei Metastasen angewendet, erfordert meist nur bis zu fünf Sitzungen und hat sehr geringe Nebenwirkungen. Darüber hinaus kann sie bei einem erneuten Auftreten von Metastasen wiederholt angewendet werden [10] [9]. Dies ist grundsätzlich auch bei einer intensitätsmodulierten Bestrahlung (IMRT) möglich, allerdings werden damit meist sofort größere Bereiche bestrahlt, so dass dabei meist die maximal zulässige Dosis schon erreicht wird.

SBRT kann auch nach einer IMRT eingesetzt werden, wenn nach dieser Bestrahlung Metastasen sichtbar werden.

In einer Studie von Dr. Ost [76] wird darauf hingewiesen, dass die Metastasen mit 100 Gy (BED) bestrahlt werden sollten, um sie sicher abzutöten.

Die BED oder biologisch effektive Dosis ermöglicht, die unterschiedlich in Fraktionen auf geteilten Bestrahlungen miteinander zu vergleichen. Auf diese Weise kann man ermitteln, dass eine Bestrahlung in fünf Sitzungen mit 5 Gy die gleiche Dosis hat wie zehn Sitzungen mit 3,35 Gy.

Die BED errechnet man nach dieser Formel [77]: $BED = \text{Gesamtdosis} * (1 + (\text{Dosis pro Fraktion} / (\alpha/\beta\text{-Faktor})))$

Der alpha/beta-Faktor wird bei Prostatakrebs in der Regel mit 1,5 angesetzt [78]. Manchmal wird aber auch bei Metastasen von einem Wert von 2 oder 3 ausgegangen.

Ein Bestrahlung in fünf Sitzungen mit jeweils 4 Gy würde folgende BED ergeben: $20 * (1 + (4/1,5)) = 73,33 \text{ Gy BED}$

Während die konventionelle Bestrahlung die DNA der Zellen schädigt um diese zu zerstören, können bei einer SBRT höhere Dosen angewendet werden. Ab 8 Gy pro Fraktion werden zusätzlich die Endothelzellen geschädigt. Diese setzen daraufhin Ceramide frei, die zusätzlich das Stroma bzw. den Zellzwischenraum einer Tumorzelle schädigen [79][80].

An der Universitätsklinik Gent (Belgien), Department of Radiation oncology and experimental cancer research, wird derzeit intensiv über die lokale Therapie von Oligometastasen geforscht.

Dort hat Piet Ost [81] eine Literaturstudie über die lokale Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs erstellt. Darüber berichtete auch Allen Edel [82]. Bei den in dieser Studie betrachteten Fällen wurden die Metastasen in 66 % der Fälle mit Bestrahlung und nur in 33 % der Fälle mit einer Lymphadenektomie behandelt. In 78 % der Fälle handelte es sich um Lymphknotenmetastasen, in 21 % um Knochenmetastasen und in 1 % um viszerale Metastasen (Organe befallend).

Im Ergebnis wurde die SBRT von Metastasen als sicher beurteilt. Dadurch konnte ein erneuter Anstieg des PSA-Wertes verzögert werden. Dies ermöglichte bei 50 % der Patienten einen Zeitraum von etwa zwei Jahren ohne Hormontherapie.

Quellenverzeichnis

[1] S. Hellman, R. R. Weichselbaum, Oligometastases. J Clin Oncol. 1995;13(1):8-10.

[2] M.T. Schweizer et al., Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy

[3] Deepinder Singh et al., Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases?

[4] A. Fleischmann et al., Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival

[5] Alexander, Muck et al., Clinical Outcome of Patients with Lymph Node-Positive Prostate Cancer following Radical Prostatectomy and Extended Sentinel Lymph Node Dissection

[6] Hanneke JM, Meijer et al., A retrospective analysis of the prognosis of prostate cancer patients with lymph node involvement on MR lymphography: who might be cured

[7] L. Cheng et al., Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer

[8] M. Rose, R. Knüchel, Wie entwickeln sich Metastasen urologischer Tumoren?

- [9] Patrick Berkovic et al., Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Limited Prostate Cancer Metastases: Deferring Androgen Deprivation Therapy
- [10] Karel DeCaestecker et al., Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence
- [11] Ofer Yossepowitch et al., The Natural History of Noncastrate Metastatic Prostate Cancer after Radical Prostatectomy
- [12] Hartwig Huland Min. 9:06, Changing Trends in Surgical Management of Prostate Cancer: The End of Overtreatment?
- [13] S3 Leitlinie Prostatakrebs – Kurzfassung, Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
- [14] NCCN Guidelines for Patients – S. 54, NCCN Guidelines for Patients-33-
- [15] N. Mottet (Chair) et al., Guidelines on Prostate Cancer S.14
- [16] Axel Heidenreich et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer
- [17] Izak Faiena et al., Cytoreductive prostatectomy: Evidence in support of a new surgical paradigm (Review)
- [18] Onita Bhattasali et al., Rationale for stereotactic body radiation therapy in treating patients with oligometastatic hormone-naïve prostate cancer
- [19] Fritz H. Schröder et al. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor
- [20] Hendrik Isbarn, Hartwig Huland, Markus Graefen, Ergebnisse der radikalen Prostatektomie beim neu diagnostizierten Prostatakarzinom
- [21] Steven A. Boorjian et al., Long-Term Outcome After Radical Prostatectomy for Patients With Lymph Node Positive Prostate Cancer in the Prostate Specific Antigen Era
- [22] Dieter Hölzel, Lymphknoten raus bei Krebs nutzlos?
- [23] Christian Stief – Min. 18:38, Radical Prostatectomy in Patients with Metastatic Prostate Cancer
- [24] Michael C. Haffner et al., Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer
- [25] Gunes Gundem et al., The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer
- [26] Kontroversen in der Uro-Onkologie, Magdeburg, Uro-onkologischer Jahresauftakt Sachsen-Anhalt 2016
- [27] Urologe Frank Schulenburg, Prostatakrebs-Forumsbeitrag 86917
- [28] Prof. Axel Heidenreich, Kontroversen in der Uro-Onkologie, Magdeburg, Uro-onkologischer Jahresauftakt Sachsen-Anhalt 2016
- [29] Cellsearch – NovelCheck, Cellsearch - Novelcheck.de
- [30] Yves Lussier et al., MicroRNA Expression Characterizes Oligometastasis(es)-34-
- [31] Abhineet Uppal et al., Towards a molecular basis of oligometastatic disease: potential role of micro-RNAs
- [32] Marilyn Marchione in die Welt, Bluttest vereinfacht Diagnose und Therapie von Krebs
- [33] J. S. de Bono et al., Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer
- [34] Axel Heidenreich et al., Radikale Tumorchirurgie des Nierenzell- und Prostatakarzinoms bei hämatogener Metastasierung

- [35] Stephen H. Culp et al., Might Men Diagnosed with Metastatic Prostate Cancer Benefit from Definitive Treatment of the Primary Tumor
- [36] SEER Datenbank, National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
- [37] Nicola Fossati et al., A SEER-based study for identifying optimal candidates for local treatment of the primary tumor among patients diagnosed with metastatic prostate cancer
- [38] Jutta Engel et al., Survival Benefit of Radical Prostatectomy in Lymph Node-Positive Patients with Prostate Cancer
- [39] Axel Heidenreich et al., Cytoreductive radical prostatectomy in patients with prostate cancer and low volume skeletal metastases: results of a feasibility and case-control study.
- [40] Axel Heidenreich et al., Cytoreductive radical prostatectomy (CRP) in patients with prostate cancer (PCA) and low-volume osseous metastases.
- [41] Klaus-Peter Jünemann, Salvage lymphadenectomy in treatment of PCa
- [42] Daniar Kurmanbekovich, Osmonov, Klaus-Peter Jünemann et al., Extended Salvage Pelvic Lymph Node Dissection in Patients with Recurrent Prostate Cancer
- [43] G-RAMPP-Studie <https://www.martini-klinik.de/fuer-aerzte/studien/studienuebersicht/g-rampp-studie/>
- [44] Andy C. M. Won et al., Primary treatment of the prostate improves local palliation in men who ultimately develop castrate-resistant prostate cancer-35
- [45] Manfred Wirth et al., Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS)
- [46] Alex Heidenreich et al., The Role of Palliative Surgery in Castration-Resistant Prostate Cancer
- [47] Richard Khafagy et al., Complications Arising in the Final Year of Life in Men Dying from Advanced Prostate Cancer
- [48] Alessandro Nini et al., Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancer and Impact on Long-term Survival
- [49] Marco Moschini et al., Natural History of Clinical Recurrence Patterns of Lymph Node-Positive Prostate Cancer After Radical Prostatectomy
- [50] Blanca Paño et al., Pathways of Lymphatic Spread in Male Urogenital Pelvic Malignancies
- [51] Daniar Kurmanbekovich, Osmonov et al., Intermediate and high risk prostate cancer patients. Clinical significance of extended lymphadenectomy
- [52] BK Berglund et al., Limited pelvic lymph node dissection at the time of radical prostatectomy does not affect 5-year failure rates for low, intermediate and high risk prostate cancer: results from CaPSURE
- [53] Prof. Dieter Hölzel, Sinnloser Kahlschlag,
- [54] Gerald W. Hull et al., Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients
- [55] Hubert Kübler, Erneute lokale Therapie, S. 4
- [56] Jae Young Jung et al., S. 439, Role of Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Treatment
- [57] Dorothea Weckermann et al., Sentinel lymph node dissection for prostate cancer: experience with more than 1,000 patients
- [58] Axel Heidenreich et al., Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis-36-
- [59] Luigi F. da Pozzo, Long-Term Follow-up of Patients with Prostate Cancer and Nodal Metastases Treated by Pelvic Lymphadenectomy and Radical Prostatectomy

- [60] Hans Christian Rischke et al., Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only
- [61] Nazareno Suardi et al., Long-term Outcomes of Salvage Lymph Node Dissection for Clinically Recurrent Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with a Minimum Follow-up of 5 Years
- [62] Fouad Aoun et al., A Comprehensive Review of Contemporary Role of Local Treatment of the Primary Tumor and/or the Metastases in Metastatic Prostate Cancer
- [63] Patrizio Rigatti et al., Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography
- [64] Tobias Maurer, PSMA-radioguided surgery
- [65] Firas Abdollah et al., More Extensive Pelvic Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Node-positive Prostate Cancer
- [66] Thomas Wiegel, Adjuvante oder progressions-getriggerte Strahlentherapie?
- [67] Dr. Kempkensteffen, Prostatakarzinom: Update zum Therapiestandard
- [68] Thomas Wiegel, Dorothea Weckermann, Multizentrische randomisierte Phase-III-Studie zur Wirkung einer adjuvanten Strahlentherapie
- [69] Andrew J. Stephenson et al., Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy
- [70] A. Siegmann et al., Salvage Radiotherapie nach Prostatektomie – Wann ist der beste Therapiezeitpunkt?
- [71] Ulrike Schick et al., Androgen deprivation and high-dose radiotherapy for oligometastatic prostate cancer patients with less than five regional and/or distant metastases-37-
- [72] Biancamaria Saracino, Intensity-modulated pelvic radiation therapy and simultaneous integrated boost to the prostate area in patients with high-risk prostate cancer: a preliminary report of disease control
- [73] Allen Edel - Prostate Cancer Infolink, <http://prostatecancerinfolink.net/2015/02/18/sbrt-for-high-risk-prostate-cancer/>
- [74] E. K. Oermann et al., A pilot study of intensity modulated radiation therapy with hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) boost in the treatment of intermediate- to high-risk prostate cancer
- [75] H. J. Kim et al., Prostate-specific antigen kinetics following hypofractionated stereotactic body radiotherapy boost and whole pelvic radiotherapy for intermediate- and high-risk prostate cancer
- [76] Piet Ost et al., Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis
- [77] Barbara A. Jerezek-Fossa et al., Linac-based stereotactic body radiotherapy for oligometastatic patients with single abdominal lymph node recurrent cancer
- [78] Jack Fowler et al., Is the α/β Ratio for Prostate Tumours Really Low and Does It Vary with the Level of Risk at Diagnosis?
- [79] Conde Moreno et al., Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options
- [80] Mohammed Yahia Almaghrabi et al., Stereotactic body radiation therapy for abdominal oligometastases: a biological and clinical review
- [81] Piet Ost et al., Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature
- [82] Allen Edel, SBRT for oligometastatic recurrence

- [83] Jereczek-Fossa et al. – S. 894 letzter Satz, Robotic image-guided stereotactic radiotherapy, for isolated recurrent primary, lymph node or metastatic prostate cancer
- [84] S. Ueda et al., Evaluation of Prostate Motion and Optimum Planning Target Volume (PTV) Margin in Prostate Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) Based on Fiducial Markers Using 2 Modern, Online Image Guided Radiation Therapy (IGRT) System-38-
- [85] Karel Decaestecker et al. S. 90, Metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence
- [86] Abdenour Nabid et al., „STADT (short term ADT) consisted of bicalutamide and gosereline for six months. RT (Radio Therapy) (2 Gy per fraction) started four months after the beginning of STADT “ A phase III trial of short-term androgen deprivation therapy in intermediate-risk prostate cancer treated with radiotherapy
- [87] Christopher U. Jones et al. RTOG, 94-08 Studie Radiotherapy and Short-Term Androgen Deprivation for Localized Prostate Cancer
- [88] Michael J. Smith et al., The Current Role of Androgen Deprivation in Patients Undergoing Dose-Escalated External Beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate Cancer
- [89] Mack Roach, Current Trends for the Use of Androgen Deprivation Therapy in Conjunction With Radiotherapy for Patients With Unfavorable Intermediate-Risk, High-Risk, Localized, and Locally Advanced Prostate Cancer
- [90] Jennifer A. Locke et al., Synergistic action of image-guided radiotherapy and androgen deprivation therapy
- [91] Firas L. Tarish PhD Thesis, Study of the mechanisms behind the additive effect of neoadjuvant castration on radiotherapy for prostate cancer
- [92] Alan Jay Katz and Josephine Kang, Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study
- [93] Karel Decaestecker et al., Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial
- [94] Elizabetta Ponti et al., Salvage Stereotactic Body Radiotherapy for Patients With Prostate Cancer With Isolated Lymph Node Metastasis: A Single-Center Experience
- [95] Daniel R., Henderson et al., Oligometastatic prostate cancer: An evaluation of stereotactic body radiotherapy (SBRT) as an alternative to palliative androgen deprivation therapy
- [96] Gianluca Ingrosso et al., Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience
- [97] Jonathan L. Muldermans et al., Stereotactic Body Radiation Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer-39
- [98] Gregory Azzam et al., SBRT: An Opportunity to Improve Quality of Life for Oligometastatic Prostate Cancer
- [99] Alison C Tree et al. Seite 31, Stereotactic body radiotherapy for oligometastases
- [100] Dr. Eugene Kwon, Oligometastasierung beim Prostatakrebs – Diagnostik und Therapiemöglichkeiten
- [101] Alexander Muacevic et al., Safety and feasibility of image-guided robotic radiosurgery for patients with limited bone metastases of prostate cancer
- [102] Ken-ichi, Tabata et al., Radiotherapy for Oligometastases and Oligo-Recurrence of Bone in Prostate Cancer
- [103] Nuklearmedizin Univ. Bonn, Lu-177-PSMA-Therapie
- [104] D. M. MacDermed, R. R. Weichselbaum, J. K. Salama, A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy
- [105] Prostata-Center Offenbach, Elektrochemotherapie
- [106] Athour Gevarges – Jameda RFA - Schonende Behandlung von nicht operablen knöchernen Tumoren

[107] Dirk Proschek et. al., Prospective Pilot-study of Combined Bipolar Radiofrequency Ablation and Application of Bone Cement in Bone Metastases

[108] Rusthoven et. al., Does Radiotherapy for the Primary Tumor Benefit Prostate Cancer Patients with Distant Metastasis at Initial Diagnosis?