

Wann, welches Volumen und in Kombination mit antihormoneller Therapie oder nicht?

# Postoperative Bestrahlung beim Prostatakarzinom

Die radikale Prostatektomie erzielt als etabliertes kuratives Verfahren gute Ergebnisse in der Krankheitskontrolle. Dennoch ist insbesondere bei einem lokal fortgeschrittenen Karzinom das Rezidivrisiko sehr hoch, so dass eine postoperative Bestrahlung notwendig wird: adjuvant oder als Salvage Radiotherapie. Insgesamt bleibt die Datenlage aber zu heterogen, es wurden zu wenig prospektive Daten erhoben, um eine generelle Empfehlung auszusprechen.

La prostatectomie radicale atteint comme méthode établie curative de bons résultats dans le contrôle des maladies. Néanmoins, le risque de récurrence est très élevé, surtout lors d'un cancer localement avancé, de sorte que la radiothérapie postopératoire est nécessaire: en régime adjuvant ou radiothérapie de sauvetage. Dans l'ensemble, la situation des données, cependant, reste trop hétérogène, trop peu de données prospectives ont été soulevées pour émettre une recommandation générale.

In den interdisziplinären Falldiskussionen begegnen uns regelmäßig Patienten, die bei lokal fortgeschrittenem oder High-risk-Prostatakarzinom operiert wurden und dann stellt sich die Frage, ob und wenn ja wann zusätzlich bestrahlt werden soll: Sofort? Nach 3 Monaten, wenn sich die Inkontinenz zurückgebildet hat? Erst wenn der PSA-Wert steigt? Mit welcher Bestrahlungsdosis? Vielleicht war noch ein Lymphknoten befallen, bestrahlen wir dann nur die Prostataloge oder auch die Lymphabflusswege, in welcher Ausdehnung und bis zu welcher Bestrahlungsdosis?

Die postoperative Situation ist beim Prostatakarzinom sehr heterogen und somit ist es kaum möglich ein einziges Empfehlungsschema zu definieren. In dieser Übersicht soll anhand der derzeitigen Datenlage eine bessere Diskussionsgrundlage geschaffen werden, um interdisziplinär mit Kollegen und dem Patienten die verschiedenen Argumente abwägen zu können.



Dr. med. Helena Garcia Schüler  
Zürich



Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger  
Zürich

## Adjuvante Radiotherapie

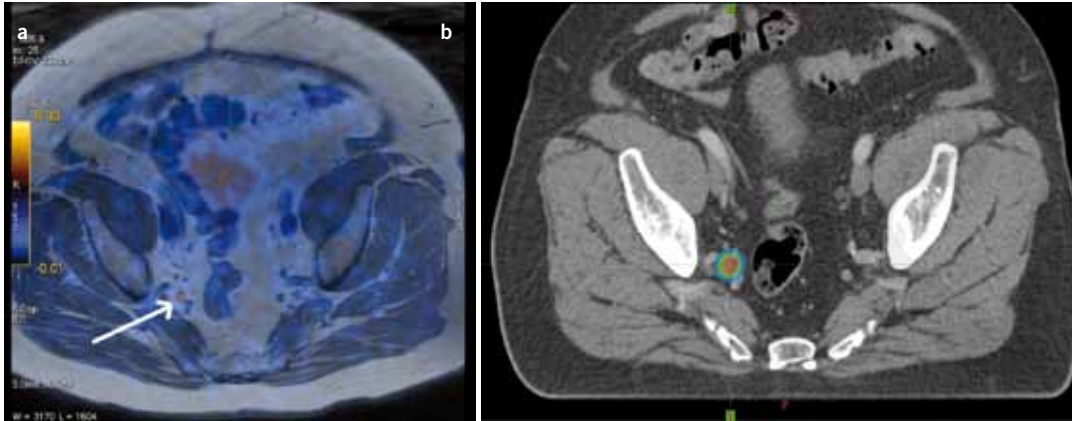
Trotz der grossen Patientenzahl mit dieser Erkrankung gibt es lediglich drei Studien, die prospektiv randomisiert die adjuvante Radiotherapie (aRT) mit der Operation ohne weitere Therapie verglichen haben (Tab.1). Nur die ARO96/02-Studie beschränkte sich auf Patienten mit nicht nachweisbarem postoperativen PSA und behandelte im reinen adjuvanten Therapiefenster (1,2). Die anderen zwei Studien (EORTC 22911 und SWOG S8794) hatten auch Patienten mit postoperativ nachweisbarem PSA eingeschlossen, wobei die EORTC-Studie alle T-Stadien und einige Patienten mit pN+ oder pNx einschloss (3) und sich die SWOG-Studie auf das pT3N0-Stadium beschränkte (4). Die Bestrahlungsdosis lag jeweils bei 60Gy. Alle drei Studien haben einen hoch-signifikanten Vorteil im biochemischen Rezidiv-freien Überleben (BFS) für die aRT gezeigt. Die SWOG Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit konnte zusätzlich eine Reduktion der Metastasierung und auch eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch die sofortige adjuvante Radiotherapie zeigen.

Welche Patienten besonders von der direkt angeschlossenen aRT profitieren können ist insgesamt noch unklar. In einer Subgruppenanalyse der EORTC schienen bereits früh im 5-Jahres-Follow-up

**TAB. 1** Gegenüberstellung der 3 Randomisierten Studien mit Vergleich der adjuvanten Radiotherapie (aRT) gegen keine adjuvante Therapie (noRT).

Studie	Autor	Rekrutierung	Einschlusskriterien (TNM)	n	RT-Dosis	Prim. Endpunkt	Medianes Follow-Up	10J-BFS (aRT vs. noRT)	OS (aRT vs. noRT)	10J-MFS (aRT vs. noRT)
EORTC 22911	Bolla et al (3)	1992–2001	– cT0-3 N0 – pT2-3 N0 mit ECE, R1 oder SV-Befall	1005	60 Gy (50+10 Gy)	BFS	10.6 J	60.6% vs. 41.1% p<0.0001	10 J: 80.7 vs. 76.9% p = 0.2	n.A.
SWOG S8794	Thompson (4)	1988–1997	cT1-2, pT3pN0	431	60-64 Gy	MFS	12.7 J	n.A.	Median 15.2 vs. 13.3 J p=0.023	71% vs. 61% (HR 0.71, p=0.016)
ARO 96-02 / AUO AP 09/95	Wiegel et al (1,2)	1997–2004	pT3-4 N0	388	60 Gy	PFS	9.25 J	56% vs. 35% P <0.0001	14 J: 85.5 vs. 86.5% p=0.59	84.3% vs. 85.1% p=0.53

MFS = Metastasis free survival, OS = Overall survival, J = Jahre



**Abb. 1:** a) Darstellung eines isolierten rechts iliacaen Lymphknotenrezidives im PSMA-PET-MRI  
b) Dosisverteilung bei der stereotaktischen Bestrahlung dieses Lymphknotens

v. a. Patienten mit positivem R-Status zu profitieren (6). Im Langzeitfollow-up nach 10 Jahren bestätigt sich das, zudem scheinen insbesondere Patienten im Alter <70 Jahre von der aRT zu profitieren (3). Hegemann et al. stellten in einer weiterführenden Analyse dar, dass nach R1-Resektion das Risiko im weiteren Verlauf eine RT zu benötigen sehr hoch ist – 63,4% benötigten eine salvage RT (sRT) (7). Zusätzlich zum R1-Status ist ein Gleason Score von Minimum 7b mit einem weiter verschlechterten BFS assoziiert (8).

Einige Autoren erstellten Vorhersagemodelle zu Risikoabschätzung: der CAPRA-S (9) hat einen guten prädiktiven Wert zur Vorhersage der Zeit bis zum biochemischen Rezidiv, der Freiheit von ADT und auch eine grenzwertige Signifikanz für das OS. Dieser Score nutzt präoperativen PSA-Wert, Gleason, ECE, Samenblaseninvasion (SVI), Nodal Status und R-status zur Risikoabschätzung.

### Salvage RT

Es wird ausserordentlich kontrovers diskutiert, ob die frühe salvage-RT (sRT) ähnliche onkologische Ergebnisse erzielen kann wie die aRT, und gleichzeitig Patienten eine «unnötige» Behandlung ersparen kann. Randomisierte Studien, die aRT und sRT vergleichen, liegen bisher zu dieser Frage nicht vor. Für die aRT spricht das Vorhandensein von drei randomisierten Studien, wovon eine einen Überlebensvorteil zeigte (s.o.).

Retrospektive Studien deuten dagegen auf eine Äquivalenz von aRT und sRT hin. Fossati et al. haben bei der Subgruppe pT3pN0 und PSA unterhalb der Nachweisgrenze aRT mit sRT verglichen: MFS und OS waren ähnlich (10). Briganti et al. beschrieben bereits 2012, dass eine sRT gegenüber einer aRT die Kontrollraten nicht zu kompromittieren scheint (11). Manche Arbeiten favorisieren die sRT gegenüber der aRT, da das postoperative funktionelle Ergebnis durch eine später einsetzende RT besser ist (12).

Wenn die Strategie der Salvage Radiotherapie durchgeführt wird, dann zeigt der PSA-Wert vor sRT eine starke Korrelation für alle klinischen Endpunkte, inklusive OS (13). Aus diesem Grunde ist eine frühe Indikation zur sRT Grundvoraussetzung für diese Behandlungsstrategie. Die «early salvage» zu definieren bleibt noch aus. Viele Studien setzen den cutoff bei <0.5 ng/ml, jedoch zeigen aktuelle Analysen, dass eine noch frühere Bestrahlung bei PSA-Werten von 0,01–0,2 ng/ml weiter verbesserte Ergebnisse erzielt. Abugharib et al. beschrieben, dass eine frühe salvage (PSA <0.25 ng/ml) das metastasenfremde Überleben (MFS) verbessert (14). Daher muss ein PSA-Wert >0.2 ng/ml bereits als ungünstiger angesehen werden. Auch andere Autorengruppen untersuchten bereits diesen bedeutenden Prognosefaktor und kamen zu ähnlichen Ergebnissen (15,16). Diese Notwendigkeit der frühen

Salvage Bestrahlung stellt damit höchste Anforderungen an die uroonkologische Nachsorge sowie die interdisziplinäre Zusammenarbeit.

### Bestrahlungsdosis

In der adjuvanten Situation gibt es aktuell analog der drei randomisierten Phase III Studien keine gute Evidenz über 60Gy hinaus zu gehen. In der salvage-Situation und bei R1 ist die Datenlage heterogener. Traditionell werden häufig 66Gy appliziert, inzwischen gibt es jedoch Hinweise, dass eine höhere Dosis auch in der Salvage Situation besser sein könnte (17,18). Dies ist kongruent zur Primärsituation, wo nachgewiesen ist, dass die Radiotherapie Bestrahlungsdosen von mindestens 74 Gy verwenden sollte (19,20).

Die SAKK 16-00 hat daher in einer randomisierten Studie zwei Bestrahlungsdosen von 64 vs 70 Gy verglichen. Bisher wurden nur die Toxizitätsdaten veröffentlicht, es zeigt sich lediglich eine leicht erhöhte Akuttoxizität im 70Gy-Arm, die onkologischen Ergebnisse stehen noch aus (21).

### Elektive Bestrahlung der Lymphabflusswege

Ob und wann die Lymphabflusswege (LAW) zusätzlich zur Prostataloge in das Bestrahlungsfeld hinzugenommen werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Bei nodal negativen Patienten gibt es High-risk-Situationen, bei denen es evtl. aufgrund des hohen nodalen Risikos indiziert sein kann, die Lymphabflusswege zu behandeln. (22). Der inzwischen standardmässige Einsatz von IMRT hat die Toxizität dieser Felderweiterung deutlich gesenkt und macht sie somit wieder relevant (17,23). Umfang und Qualität einer vorher durchgeführten pelvinen Lymphknotendisektion beeinflussen natürlich die Indikation zur regionären Bestrahlung.

Die Situation bei nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen ist weiterhin unklar, die meist retrospektiven Daten legen aber eine sofortige aRT nahe. Eine Analyse von Tilki et al. legt nahe, dass bei pN1 die aRT das 4y-MFS gegenüber der sRT signifikant verbessert (91,8% vs 82,5%). Hier wurden die pelvinen LAW mit 50Gy und die Prostataloge mit 60–70Gy bestrahlt (24). In einer Arbeit von Abdollah et al. konnte für die aRT bei nodal positiven Patienten ein Überlebensvorteil beschrieben werden (25). Der potentielle Vorteil lag in der Subgruppenanalyse vor allem bei Patienten mit 3–4 Lymphknoten oder  $\leq 2$  Lymphknoten mit Intermediate- bis High-risk-Konstellation (26). Auch in der Analyse von Wong et al. wurde bei pN+ durch aRT zusammen mit antiandrogener Therapie (ADT) das 5yOS verbessert (27). Zusätzlich beschrieben die Autoren, dass bei pN+ die Kombination aus aRT und ADT ein besseres OS zur Folge hat, als nur ADT oder gar keine adjuvante Therapie.

## Kombination mit ADT in adjuvanter und salvage-Situation

Bei High-risk-Patienten wissen wir aus der Primärsituation um den Vorteil einer zusätzlichen antihormonellen Therapie, auch bei Anwendung hoher Bestrahlungsdosen (28). In der GETUG-AFU 16 wurde die sRT mit 6 Monaten ADT kombiniert (29). Diese prospektiv randomisierte Studie konnte einen Vorteil der zusätzlichen ADT bezüglich des PFS aber nicht des OS zeigen. Die RTOG 9601 Studie untersuchte den Stellenwert einer zweijährigen Bicalutamid Therapie zusätzlich zur sRT bei einem Patientenkollektiv mit einem höheren Risikoprofil als die GETUG-AFU 16 (30). Bisher nur in Abstract Form publiziert wurde ein verbessertes 10-Jahresüberleben, sowie eine Reduktion der Prostatakarzinom-verursachten Todesfälle berichtet. Obwohl diese Studien auf einen Vorteil der ADT in der Salvage Situation hinweisen, insbesondere bei High-risk-Patienten, ist die Datenlage noch nicht reif genug, um sie als klinischen Standard zu definieren. In der adjuvanter Situation gibt es dafür keine ausreichenden Daten.

## Oligometastasierung

Zunehmende Sensitivität der bildgebenden Verfahren hat unseren Alltag radikal verändert. Ab einem PSA-Wert von 0.2 ng/ml kann heute schon im 68Ga-PSMA-PET ein Target sichtbar werden: bei Zustand nach Prostatovesikulektomie und PSA-Werten von 0,2–0,5 ng/ml wurde bei 58% der Patienten ein positiver Fokus gefunden und dies war insgesamt nur in 35% der Patienten ein Logenrezidiv (31). Dennoch bleibt das Problem, dass sich dann das zunehmend als optimales «Fenster» von PSA <0.2 ng/ml für die sRT schon schliesst. Die frühe sRT sollte daher nicht verzögert werden, um die Sensitivität einer Bildgebung zu verbessern. Durch die zunehmende Sensitivität der bildgebenden Verfahren werden wir häufiger mit Situationen limitierter nodaler oder ossärer Metastasierung konfrontiert. Diese sogenannte Oligometastasierung wirft die Frage nach dem Stellenwert lokaler Therapiemassnahmen auf, die ggf. vielleicht noch kurativ sein könnten.

Dabei fehlt allerdings noch eine etablierte Definition der Oligometastasierung ist. Die entsprechenden Studien definierten Oligometastasierung als  $\leq 3$  Metastasen (32) bis zu  $\leq 5$  Metastasen (33). Gandaglia et al. zeigen in einer vergleichenden Darstellung, dass zudem der Ort der Oligometastasierung für die Überlebenswahrscheinlichkeit eine grosse Rolle spielt. Nodale Metastasen haben eine günstigere Prognose als ossäre Metastasen, und diese eine günstigere als viszerale Metastasen (34). Bei diesen lokalisiert metastasierten Fällen kann die gezielte stereotaktische Bestrahlung angewendet werden und erzielt insbesondere bei lymphogenen Rezidiven eine sehr gute lokale Kontrolle und geringere Toxizität (35, 36). In der bisher grössten Studie waren 119 Patienten mit 1–3 Metastasen radikal mittels stereotaktischer Bestrahlung behandelt worden: die mediane Zeit bis zu einer Progression der Metastasierung betrug 21 Monate (36). Abb. 1 steht als Beispiel für eine stereotaktische Bestrahlung eines isolierten Lymphknotenrezidivs. Derzeit werden neue Studien konzipiert, die sich genau mit dieser Frage befassen. Unter anderem untersucht die OLIGOPELVIS\_GETUG P07 die pelvine Bestrahlung bei 1 bis 5 Lymphknotenmetastasen (37). Die STOMP-Studie wiederum untersucht randomisiert bei bis zu 3 lymphogenen oder ossären Oligometastasen eine lokale Therapie der Metastasen (OP oder RT sind erlaubt) vs. Surveillance (38).

**Dr. med. Helena Garcia Schüller**

Oberärztin

**Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger**

Ärztlicher Leiter

Klinik für Radio-Onkologie

Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Helena.Garcia@usz.ch

**Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

### Take-Home Message

- ◆ Insgesamt bleibt die Datenlage zu heterogen. Es wurden zu wenig prospektive Daten erhoben, um eine generelle Empfehlung auszusprechen
- ◆ Zukünftig wird es die Herausforderung sein, die Behandlung an das individuelle Risikoprofil des Patienten anzupassen und insbesondere sensitivere Bildgebung weiter zu entwickeln
- ◆ Der Nutzen einer postoperativen RT (aRT oder sRT) bei  $\geq pT3$ , jedem N+ und R1 ist hinreichend belegt. Die Sequenz, wann die RT eingeleitet werden sollte, bleibt jedoch noch unklar.
- ◆ Bei Zuwarten im Rahmen des Salvage-Radiotherapie Konzeptes sollte diese frühzeitig bei einem sehr niedrigen PSA von möglichst <0,2 ng/ml eingeleitet werden, da dies in vielen – wenn auch retrospektiven – Analysen einen Überlebensvorteil zeigt.
- ◆ Die Hinzunahme der ADT zur sRT kann bei high risk Patienten erwogen werden, ist aber noch kein Standard.
- ◆ In der Oligometastasierten Situation wird der Stellenwert der lokalen Therapie heute intensiv untersucht.
- ◆ Eine interdisziplinäre Therapieentscheidung und Betreuung des Patienten ist essentiell, um das bestmögliche Therapieergebnis zu erzielen

### Message à retenir

- ◆ Dans l'ensemble, les données disponibles sont trop hétérogènes, il y avait trop peu de données prospectives collectées en vue d'émettre une recommandation générale
- ◆ Dans l'avenir, il sera le défi d'adapter le traitement au profil de risque individuel du patient et en particulier pour développer l'imagerie plus sensible continue
- ◆ Le bénéfice de radiothérapie postopératoire (aRT ou sRT) à  $\geq pT3$ , chaque N + et R1 est suffisamment prouvé. La séquence quand la RT doit être initiée, cependant, reste incertaine.
- ◆ Avec l'attente vigilante dans le cadre du concept de récupération de la radiothérapie, elle doit être initiée à un stade aussi précoce que possible, avec une PSA très faible si possible à <0,2 ng/ml, comme cela montre un avantage de survie dans beaucoup d'analyses - quoique rétrospectives.
- ◆ L'ajout d'ADT à la sRT peut être envisagée chez les patients à haut risque, mais cela n'est pas encore une norme.
- ◆ Dans la situation oligométastatique l'importance de la thérapie locale est maintenant intensivement étudiée.
- ◆ Une décision de traitement interdisciplinaire et les soins des patients sont essentiels afin d'obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques possibles

**Literatur:**

1. Wiegel T et al, Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* (2009) 27(18):2924–30.
2. Wiegel T et al, Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96–02/AUO AP 09/95 Trial. *European Urology* 66(2014) 243-250
3. Bolla M et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* (2012) 380(9858):2018–27.
4. Thompson IM et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* (2009) 181(3):956–62.
5. Wiegel T et al, Prostate-Specific Antigen Persistence After Radical Prostatectomy as a Predictive Factor of Clinical Relapse-Free Survival and Overall Survival: 10-Year Data of the ARO 96-02 Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 91, No. 2, pp. 288e294, 2015
6. Van der Kwast TH et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* (2007) 25(27):4178–86.
7. Hegemann NS et al Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a NO prostate cancer with positive surgical margin. A single center experience *Strahlenther Onkol* (2016) 192:440–448
8. Karl A et al, Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aNO/Nx prostate cancer with positive surgical margin – A multicenter study, *Radiotherapy and Oncology* 116 (2015) 119–124
9. Zimmermann M et al CAPRA-S predicts outcome for adjuvant and salvage external beam radiotherapy after radical prostatectomy, *Can Urol Assoc J* 2016;10(3-4):132-6.
10. Fossati N et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3NO Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series Accepted July 20, 2016, [www.europeanurology.com](http://www.europeanurology.com), in Press
11. Briganti A et al, Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3NO Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis, *European Urology* 62(2012) 472-487
12. Zaffuto E et al, Early Post-Operative Radiotherapy is Associated with Worse Functional Outcomes in Prostate Cancer Patients, *The Journal of Urology*® (2016), doi: 10.1016/j.juro.2016.09.079. accepted manuscript
13. Fossati N, et al. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *Eur Urol* (2016) 4:728–33.
14. Abugharib A et al, 'Very Early' Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival, *The Journal of Urology*® (2016), doi: 10.1016/j.juro.2016.08.106. accepted manuscript
15. Budiharto T et al. A multi-institutional analysis comparing adjuvant and salvage radiation therapy for high-risk prostate cancer patients with undetectable PSA after prostatectomy. *Radiother Oncol* (2010) 97(3):474–9.
16. Briganti A et al., Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* (2014)66(3):479–86.
17. Goenka, A., et al., Improved toxicity profile following high-dose postprostatectomy salvage radiation therapy with intensity-modulated radiation therapy. *Eur Urol*, 2011. 60(6): p. 1142-8.
18. Ost, P., et al., High-dose salvage intensity-modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate-specific antigen: 5-year results. *Eur Urol*, 2011. 60(4): p. 842-9.
19. Dearnaley, D.P., et al., Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(4): p. 464-73.
20. Kalbasi, A., et al., Dose-Escalated Irradiation and Overall Survival in Men With Nonmetastatic Prostate Cancer. *JAMA Oncol*, 2015.
21. Ghadjjar, P., et al., Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*, 2015. 33(35): p. 4158-66.
22. Roach M et al, Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Jan 1;28(1):33-7. Review.
23. Jereczek-Fossa BA, et al. No increase in toxicity of pelvic irradiation when intensity modulation is employed: clinical and dosimetric data of 208 patients treated with post-prostatectomy radiotherapy. *Br J Radiol* 2016; 89:20150985.
24. Tilki D et al, Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy, *BJU Int* 2016
25. Abdollah F et al, Survival Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy and Adjuvant Radiotherapy in Patients With Prostate Cancer: The Impact of Competing Causes of Mortality and Patient Stratification *European Urology* 64 (2013) 557 – 564
26. Abdollah F et al, Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer, *J Clin Oncol* 32:3939-3947.
27. Wong T et al. Adjuvant radiation with hormonal therapy is associated with improved survival in men with pathologically involved lymphnodes after radical surgery for prostate cancer accepted 21 June 2016, *Urologic Oncology*, in press
28. Zapatero, A., et al., High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2015. 16(3): p. 320-7
29. Carrie, C., et al., Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(6): p. 747-56.
30. Shipley WU, et al. Report of NRG Oncology/RTOG 9601, a phase 3 trial in prostate cancer: anti-androgen therapy (AAT) with bicalutamide during and after radiation therapy (RT) in patients following radical prostatectomy (RP) with pT2–3pN0 disease and an elevated PSA. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 94: 3 (abstr).
31. Eiber, M., et al., Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 2015. 56(5): p. 668-74.
32. Ost P et al, Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis *European Urology* 69 (2016) 9–1 2
33. Ahmed, K. A. et al. Stereotactic body radiation therapy in the treatment of oligometastatic prostate cancer. *Front. Oncol.* 2, 215 (2013).
34. Gandaglia, G. et al. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.* 68, 325–334 (2015).
35. Ingrosso G et al, Stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer patients with isolated lymph nodes involvement: a two-institution experience. *World J Urol.* 2016 May 27. [Epub ahead of print]
36. Ost P et al, Pattern of Progression after Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Nodal Recurrences / *Clinical Oncology* 28 (2016) e115ee120
37. Supiot S et al, OLIGOPELVIS - GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer. *BMC Cancer.* 2015 Sep 25;15:646.
38. Decaestecker K et al, Surveillance or metastasis-directed Therapy for OligoMetastatic Prostate cancer recurrence (STOMP): study protocol for a randomized phase II trial. *BMC Cancer.* 2014 Sep 15;14:671.