

# Papel de la cirugía para el cáncer de próstata oligometastático

Mario Álvarez-Maestro

Servicio de Urología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## Resumen

La aparición de pruebas de imagen más específicas y sensibles, junto con el empleo cada vez más extendido de técnicas mínimamente invasivas, han centrado el interés urológico sobre el cáncer de próstata oligometastático. A pesar de esto, aún queda por determinar el manejo óptimo de esta patología.

El objetivo es evaluar la eficacia y la seguridad de la cirugía citorreductora en pacientes con cáncer de próstata oligometastático. Adquisición de la evidencia: revisión sistemática de la literatura científica (desde el uno de enero de 2010 hasta el 31 de diciembre de 2021) en las bases de datos MedLine, Embase, Cochrane Library, Scopus y ClinicalTrials.gov. Las palabras clave utilizadas han sido "prostatectomy" y "radical prostatectomy". Los criterios de inclusión fueron estudios con pacientes con cáncer de próstata oligometastático e intervenidos mediante prostatectomía radical citorreductora (CRP).

La revisión sistemática incluyó cuatro estudios observacionales, dos ensayos clínicos y dos series de casos, de calidad moderada. Los resultados observados sugieren un beneficio en cuanto a eficacia en aquellos pacientes oligometastáticos sometidos a una cirugía de próstata citorreductora. Por otro lado, la mayoría de estos estudios revela una reducción en el número de las complicaciones cuando se compara con los mejores tratamientos sistémicos.

En conclusión, la cirugía citorreductora en este grupo de pacientes es un procedimiento seguro que reduce las complicaciones locales y ofrece resultados prometedores en cuanto a supervivencia.

### Palabras clave:

Cirugía. Cáncer de próstata. Oligometástasis.

## Abstract

The interest in oligometastatic prostate cancer has spiked due to the emergence of new evidence regarding more specific and accurate imaging, and the wider use of minimally invasive techniques. Nevertheless, the optimal management of this pathology is yet to be determined.

The objective is to assess the efficacy and safety of cytoreductive surgery in patients suffering from oligometastatic prostate cancer. Evidence gathering: Systematic review of the scientific literature (from 01/01/2010 to 12/31/2021) within the MedLine, Embase, Cochrane Library, Scopus and ClinicalTrials.gov databases. The keywords used were *prostatectomy* and *radical prostatectomy*. The inclusion criteria comprised studies on patients with oligometastatic prostate cancer who had been operated on using radical cytoreductive prostatectomy.

The systematic review included 4 observational studies, 2 clinical trials, and 2 case series of moderate quality. The results observed suggest that oligometastatic prostate cancer patients who had undergone cytoreductive prostate surgery obtained a benefit in terms of efficacy. Conversely, most of these studies showed a reduction in the number of localized complications, when compared to the best systemic treatments.

In conclusion, cytoreductive surgery in this group of patients is a safe procedure that reduces the incidence of complications and that presents promising results about survival rates.

### Keywords:

Surgery. Prostate cancer. Oligometastasis.

Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.

Álvarez-Maestro M. Papel de la cirugía para el cáncer de próstata oligometastático. Rev Cáncer 2023;37(5):247-253

DOI: 10.20960/revcancer.00058

### Correspondencia:

Mario Álvarez-Maestro. Servicio de Urología. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid  
e-mail: malvarezmaestro@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer más frecuente en hombres y es la segunda causa más frecuente de muertes por cáncer en hombres cada año a nivel mundial.

En los Estados Unidos se ha reportado un importante aumento de la incidencia anual del cáncer de próstata en los últimos años: presenta un aumento de un 72 % entre los años 2004 y 2013 (1). Actualmente, pacientes con cáncer metastásico presentan una supervivencia a 5 años de un 28 %, en contraste con pacientes con cáncer de próstata no metastásico, con un promedio de un 99 % (2). La definición de *cáncer de próstata oligometastásico* es un tema en discusión. Hay series que lo definen como el desarrollo de hasta cinco lesiones extrapélvicas fuera del tumor primario y otros que consideran solo hasta tres lesiones extrapélvicas (3,4). Históricamente, el tratamiento estándar para el cáncer de próstata metastásico ha sido el tratamiento paliativo a largo plazo con terapia de deprivación de andrógenos (ADT) (5). Sin embargo, cada día surge nueva evidencia respecto a cómo enfrentarse a metástasis aisladas de menor número y sobre el impacto que tendrían terapias específicas para esta entidad en términos de supervivencia, disminución de la progresión de síntomas y de necesidad de intervenciones paliativas (6,7). Aproximadamente el 20 % de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata (CP) presentan metástasis al diagnóstico (1). El cáncer de próstata metastásico (CPm) se ha considerado durante mucho tiempo incurable y únicamente se ha tratado con terapias sistémicas (2). El sistema de clasificación elaborado por el Comité Conjunto de América sobre el Cáncer (AJCC TNM) (8), tomando en cuenta distintos factores clínicos del análisis de los estudios de los pacientes con cáncer de próstata en función de la localización de las metástasis, ha considerado los siguientes subgrupos ya conocidos: Nx, no se logró evaluar; NO, no se demostraron metástasis a ganglios regionales; N1, metástasis a ganglios regionales; M0, no hay metástasis a distancia; M1, metástasis a distancia; M1a, metástasis a ganglios no regionales; M1b, metástasis a los huesos, y M1c, metástasis a otros sitios.

El término *oligometástasis* fue descrito por primera vez por Hellman y Weichselbaum en el año 1995 (3) como la situación clínica caracterizada por la presencia de un número limitado de metástasis, estadio intermedio entre la enfermedad localizada y la ampliamente diseminada. Este término difiere del de *micrometástasis* (presencia de numerosas metástasis de pequeño tamaño). Aunque la definición varía de manera considerable en la literatura, la mayoría limita el número de metástasis (4). Así, podría definirse *oligometastásico* como a la situación clínica caracterizada por la presencia de una a cinco metástasis de

una neoplasia potencialmente controlable a nivel local con terapias ablativas (4). Los avances en las pruebas de imagen han llevado a un aumento relativo de los casos de enfermedad oligometastásica. La importancia de esta entidad radica en que varios estudios han señalado que pacientes cuidadosamente seleccionados podrían beneficiarse de la combinación de una terapia sistémica y local. En este enfoque de terapia multimodal, se actúa contra todos los sitios de la enfermedad, incluido el tratamiento del tumor primario mediante prostatectomía radical (PR) o radioterapia (RT), con lo que se logran intervalos sostenidos libres de enfermedad, con una mejoría en la supervivencia global (SG) y en la calidad de vida de los pacientes.

La enfermedad oligometastásica en cáncer de próstata cada vez se considera más como una entidad clínica única y un desafío en términos de su manejo médico. Es sumamente importante considerar la implicación de clasificar un cáncer como oligometastásico. En la literatura actual, en los distintos tipos de cáncer, se utilizan distintas definiciones y criterios para clasificarlos como oligometastásicos (9,10), sin embargo, y hasta que no existan datos genómicos que permitan dar una definición de los componentes biológicos de la enfermedad oligometastásica, se utiliza un diagnóstico clínico basado en el número de lesiones extrapélvicas, ya sean metástasis óseas o en tejidos blandos, como los ganglios linfáticos (11,12). La relevancia de esta clasificación en particular radica en que los cánceres, en general, cumplen una progresión secuencial en la que inicialmente se metastatiza de forma limitada, antes de adquirir un comportamiento de mayor diseminación. La implicancia de lo anterior es que se plantea la hipótesis de que este paso intermedio previo a la diseminación extensa representaría un comportamiento biológico distinto en comparación con cánceres más avanzados (13). Se han planteado teorías que proponen explicar esta limitación del potencial de diseminación metastásica. Una de ellas plantea que el microambiente en la lesión primaria persiste y que aún es lo suficientemente "acogedora" como para mantener una presión clonal evolutiva baja. Por lo anterior, las células cancerígenas liberadas por el tumor primario no presentarían aún las propiedades necesarias para sobrevivir en la circulación e invadir otros órganos de forma tan efectiva como cánceres más avanzados (14).

La importancia clínica de la enfermedad oligometastásica radica, por tanto, en que el tratamiento de las metástasis o del tumor primario podría resultar en una mejora de la supervivencia (15,16). Sin embargo, no existen guías de manejo establecidas para esta entidad particular. Respecto a las teorías propuestas para el manejo terapéutico, hay dos corrientes principales: una de ellas plantea que la terapia local quirúrgica sería suficiente en lesiones aisladas en imágenes, y que estas representarían los únicos focos de la enfermedad, mientras que los otros postulados hablan

de que las enfermedades oligometastásicas se asocian con más frecuencia con enfermedad con micrometástasis y, por lo tanto, el tratamiento local debería asociarse a terapias sistémicas.

En función de la carga metastásica, en la definición del CaP oligometastásico en los estudios clínicos STAMPEDE y HORRAD (17,18) se aplicó el criterio empleado en el estudio clínico CHARTED (19) para el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. Se consideró a los pacientes de alta carga cuando tenían 4 o más metástasis óseas, con una o más fuera de la pelvis, metástasis viscerales o ambas. Todos los demás pacientes, con baja carga.

En el estudio clínico LATITUDE (20) se consideró a los pacientes con CaP metastásico de alto riesgo recién diagnosticado al tener al menos 2 de 3 factores de riesgo: un tumor de próstata agresivo (Gleason 8 o más), 3 o más lesiones óseas o 3 o más lesiones en otros órganos.

En la tercera Conferencia de Consensos, en diciembre del 2019, APCCC (21) el 48 % de los panelistas votó por 3 o menos metástasis y el 46 % votó por 5 o menos lesiones para considerarlo oligometastásico. No hubo consenso general. Para considerar un consenso general se requiere el 75 % de la votación. Estas reuniones de un número importante de expertos, que funcionan para ofrecer orientación en áreas controvertidas del CaP avanzado, cuentan con un nivel bajo de evidencia, no representan una guía y, por supuesto, la decisión en el diagnóstico y en el tratamiento debe individualizarse en función de las posibilidades económicas y del acceso a los procedimientos de diagnóstico y de tratamiento.

Por lo anterior, el objetivo de esta revisión es recopilar la bibliografía disponible sobre el rol del tratamiento quirúrgico en cáncer de próstata oligometastásico, permitiendo tener una visión más amplia respecto al tema y tomar decisiones basadas en la evidencia actualizada.

## CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO M1

En años recientes han surgido nuevas evidencias con relación al tratamiento del tumor primario y a la carga metastásica en pacientes recién diagnosticados. Se realizaron dos estudios clínicos comparativos aleatorizados para comparar la radioterapia a la próstata combinada con la TSA con TSA solo en pacientes con CaP metastásico.

En el estudio aleatorizado HORRAD (18), 432 pacientes con CaP con metástasis óseas con APE > 20 ng/ml recibieron tratamiento hormonal de supresión androgénica con o sin radioterapia a la próstata (57 y o 70 Gy fraccio-

nadas). No hubo mejoría en la supervivencia general en pacientes no seleccionados para ningún grupo, pero sí se observó beneficio en un subgrupo de menos de cinco metástasis óseas.

En el estudio clínico STAMPEDE M1/RT (17) aleatorizado compararon los brazos A y H en 2061 pacientes con CaP con metástasis a recibir TSA con o sin radioterapia en 2 variantes (55,5 Gy en 20 fracciones o 36 Gy en 6 fracciones semanales de 6 Gy). No hubo mejoría en la supervivencia general en todo el grupo de pacientes no seleccionados, pero sí se observó beneficio en el análisis de subgrupos preespecificados con carga baja de la enfermedad metastásica. Se mencionan algunas de las características de este estudio clínico multicéntrico comparativo aleatorizado fase III, realizado en 117 hospitales del Reino Unido y Suiza en pacientes con diagnóstico reciente de CaP metastásico asignados al azar en proporción 1:1 para tratamiento estándar de supresión androgénica (grupo control) y radioterapia externa a la próstata y TSA. De enero 2013 a septiembre 2016 se reclutaron 2061 pacientes, de los cuales 1029 fueron a TSA y 1032, a RT y TSA; además, 367 pacientes (18 %) recibieron docetaxel, 184 en el grupo control y 183 en el grupo de RT y TSA. La edad media de los pacientes fue de 68 años (63-73); el APE, 97 ng/ml (33-315); 1630 pacientes (79 %) con Gleason 8-10 y 1836 (89 %) con metástasis óseas; 819 pacientes (40 %), baja carga metastásica y 1120 (54 %), alta carga, y en 122 (6 %) fue desconocida. La enfermedad metastásica se confirmó por TAC y el rastreo óseo. El objetivo principal fue la supervivencia general (tiempo desde el inicio del tratamiento y muerte por cualquier causa) y el objetivo secundario, la supervivencia sin fracaso. La radioterapia mejoró la supervivencia sin fallos, pero no en los pacientes en general no seleccionados. En el análisis de los subgrupos preespecificados, en los pacientes con baja carga metastásica, la supervivencia general mejoró en el grupo de radioterapia, con una media de 3 años del 81 % frente al 73 % del grupo control; en los pacientes con alta carga metastásica no se observó efecto del tratamiento. No se encontró evidencia de que el docetaxel agregado a la RT de la próstata fuera más efectivo, aparte de la toxicidad conocida. Se reportaron 761 muertes, 643 por CaP (84 %), 329 en el grupo control y 314 en el de RT.

En un análisis reciente de los subgrupos clínicos de este estudio se encontró un efecto favorable en la supervivencia libre de progresión y supervivencia general en hombres con ganglios linfáticos no regionales positivos M1a (22).

En el metaanálisis del estudio STOPCAP (23), solo el 7 % con más de 4 metástasis óseas tuvo mejoría en la supervivencia general a 3 años. Es necesario subrayar que en los estudios HORRAD y STAMPEDE la radioterapia se dirigió solo a la próstata.

No hay ningún estudio clínico aleatorizado fase III que informe de la cirugía para tratar el primario con enfermedad metastásica. Un estudio piloto, el TROMBONE, está valorando el efecto de la cirugía en 51 pacientes hasta con 3 metástasis o invasión a ganglios linfáticos (estudio IS-RCTN15704862), y un estudio fase III, SWOG 1802 (NTC03678025), planea reclutar a 1200 pacientes con CaP metastásico a recibir tratamiento sistemático con o sin prostatectomía radical o radiación al tumor primario (mencionados en la Conferencia de Consensos 2019).

Hay cierto debate en el abordaje óptimo en los hombres con enfermedad oligometastásica en relación a la terapia de ablación focal o a la terapia inicial sistémica combinada con la terapia de supresión androgénica, sea con docetaxel, abiraterona, enzalutamida o apalutamida. El tratamiento estándar para la enfermedad oligometastásica sigue siendo como punto de partida la terapia de supresión androgénica.

La terapia de ablación focal dirigida a las metástasis con el empleo de la radioterapia estereotáctica corporal (SABR) ha despertado bastante interés, y aunque no está incluida en las guías formales como un tratamiento de la enfermedad oligometastásica, la emplean muchos expertos. En múltiples estudios clínicos retrospectivos la ablación local ha mostrado una mejoría en la SG y en la supervivencia libre de progresión, así como una citorreducción adecuada y mejoría en los pacientes sintomáticos. En la radioterapia estereotáctica corporal pueden aplicarse dosis muy altas de radiación (de 50 a 80 Gy), divididas en fracciones pequeñas durante varios días, con los nuevos aceleradores lineales de intensidad modulada, que tienen integrados sistemas de imagen (TAC y o PET) que permiten localizar las lesiones móviles en cada sesión del tratamiento sin dañar las estructuras adyacentes. En los distintos estudios clínicos retrospectivos al respecto, la carga metastásica ha sido de tres lesiones óseas o de cinco lesiones en los que, además de la mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la SG, se ha logrado postergar la terapia de supresión androgénica hasta dos años (24-26). Algunos de estos estudios han sido en pacientes que tuvieron recurrencias después del tratamiento radical del primario.

## PAPEL DE LA CIRUGÍA

La disminución de la carga tumoral a través de cirugías citorreductoras o radicales, asociadas con otras técnicas, como la radioterapia o por sí solas, ha mostrado una mejora en la supervivencia en una serie de neoplasias malignas metastásicas. Algunos de los mecanismos propuestos que avalarían el uso de estos procedimientos serían la disminución de la progresión local sintomática, la remoción

de la fuente de siembra tumoral sistémica, la reducción de la carga tumoral (lo que puede implicar una mejor respuesta a tratamientos sistémicos), la disminución de la supresión inmune y el hecho de que la remoción del tumor limite la proliferación de subpoblaciones de células tumorales más agresivas (27). El concepto de *cirugía citorreductora* está bien establecido en una serie de tumores, como el ovárico, los de cánceres renales, de colon y de mama. La cirugía radical para remover el tumor primario en el escenario de un cáncer metastásicamente avanzado se ha asociado con una mejoría de la supervivencia en cáncer colorrectal, glioblastomas y cáncer de células renales (28-30). El manejo quirúrgico en cáncer de próstata avanzado no es algo nuevo. Hay estudios observacionales desde 1990 en los que se describe una mejora de los *outcomes* oncológicos en pacientes con ganglios patológicos positivos tratados con prostatectomía radical (PR), además de terapia sistémica, en comparación con los tratados solo con terapia sistémica; de hecho, la prostatectomía radical se ha asociado con mejora de la supervivencia total en hombres con enfermedad metastásica (31,32). Uno de los estudios de mayor relevancia fue una revisión usando las bases de datos Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), que recopila información epidemiológica de aproximadamente un 28 % de la población en los Estados Unidos. Se evaluaron 8185 casos en los que se comparó la supervivencia a 5 años y la supervivencia global asociada a enfermedad. Se observó que el tratamiento definitivo de la próstata en pacientes con cáncer de próstata metastásico aumenta de manera significativa la supervivencia, tal como puede observarse en la figura 1 (33). En este gráfico se observa la supervivencia global de pacientes con cáncer de próstata metastásico según el tipo de tratamiento recibido: prostatectomía radical (PR), braquiterapia (BT) y pacientes control o a los que no se realiza terapia quirúrgica o radioterapia (NSR) (modificado de European Urology 2014;65:1058-66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012).

Otro estudio importante es el de Heidenreich y cols., que compara series de pacientes que separó en dos grupos.

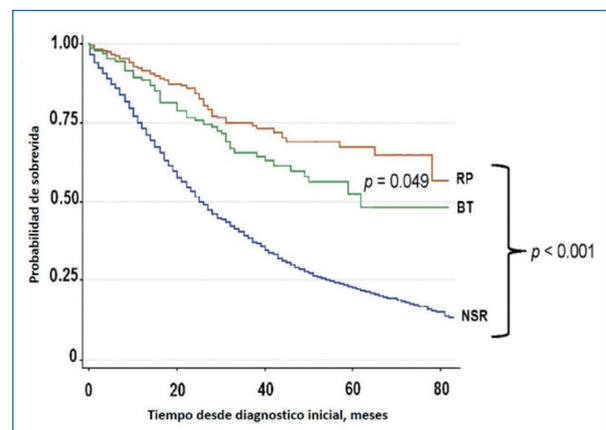


Fig. 3.

El grupo A presentaba enfermedad metastásica de bajo volumen (tres o menos lesiones esqueléticas) sin lesiones metastásicas linfonodales, viscerales o extensas que fueron sometidos a PR, además de a terapia con ADT. El grupo B estaba representado por aquellos tratados solo con ADT. Los resultados describen que los pacientes a los que se les realizó la prostatectomía radical presentaron un mayor tiempo de resistencia a la castración (40 frente a 29 meses), mejor supervivencia libre de síntomas (39 frente a 28 meses) y una mayor supervivencia específica (96 % frente a 84 %); sin embargo, la supervivencia global era similar (34). De manera similar, un análisis del Munich Cancer Registry describe un seguimiento de 10 años en pacientes con linfonodos positivos. Los pacientes a los que se les realizó una PR presentaron una supervivencia de un 64 % frente al 28 % de aquellos a los que no se les realizó el procedimiento quirúrgico (35).

Respecto a la cirugía en cáncer localmente avanzado, se han desarrollado una serie de reportes, como el trabajo de Ghavamian R. y cols., que describe una serie de 79 hombres tratados con PR y orquiectomía adyuvante frente a 79 hombres tratados solo con orquiectomía, que presentó una supervivencia total a 10 años del 66 % frente al 28 % en favor de la prostatectomía radical (36). Se realizó un estudio para evaluar el *outcome* perioperatorio y a largo plazo de la PR en una cohorte seleccionada de 11 pacientes con cáncer oligometastásico tratados con PR y resección linfonodal extendida entre los años 2006 y 2011. Se evaluó la progresión clínica a 7 años y la mortalidad específica, con tasas de supervivencia del 45 % y del 82 %, respectivamente. Estos resultados sugieren que el tratamiento quirúrgico sería efectivo y seguro en una cohorte altamente específica (37). A pesar de los trabajos descritos previamente, uno de los estudios más recientes presenta diferencias respecto a los resultados de la prostatectomía radical. El estudio se realizó con datos institucionales prospectivos del Martini-Klinik Prostate Cancer Centre y del Copenhagen Prostate Cancer Center, en los que se evaluaron 43 pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas de bajo volumen (menos de tres lesiones) en los que se realizó PR y 40 pacientes de grupo control que recibieron terapia sistémica con los mismos criterios de inclusión. En este caso no se reportaron diferencias significativas en la supervivencia específica ni global, pero sí se observó una disminución de las complicaciones loco-regionales de los pacientes a los que se les realizó cirugía; resulta controvertido con los resultados presentados en los trabajos previamente descritos (38).

Aunque no hay un consenso general en todas estas evaluaciones, sí hay aprobación mayoritaria en algunos conceptos basados en los informes de los estudios clínicos aleatorizados y otros ya mencionados y que pueden resumirse de la siguiente manera:

- En los hombres con CaP avanzado y de alto riesgo recién diagnosticados hormonosensibles, efectuar, en función de la disponibilidad y de la posibilidad, las nuevas técnicas de imagen para tipificar y detectar la enfermedad en forma temprana cuando solo exista afectación ganglionar (cN1) o enfermedad oligometastásica de baja carga o volumen tumoral.
- En los pacientes con la enfermedad cN1, el tratamiento del primario a favor de emplear la radioterapia extendida a los ganglios regionales, concomitantemente con la terapia de supresión androgénica a largo plazo (24 meses), es la terapia más apropiada.
- La prostatectomía radical con la linfadenectomía extensa, solo para el control local de la enfermedad y la estadificación más precisa, es controvertida.
- En los hombres con CaP oligometastásico con baja carga o volumen tumoral (3 o menos lesiones), el tratamiento más recomendado es la radioterapia locorregional y de las lesiones, combinado con la terapia hormonal a largo plazo.
- No debemos considerar la prostatectomía radical como un primer paso en el tratamiento multimodal de esta enfermedad.
- En los hombres con CaP oligometastásico de alta carga o volumen tumoral, la terapia de primera línea sería el tratamiento sistémico combinado, con la terapia de supresión androgénica y alguno de los bloqueadores de los receptores androgénicos, relegando el docetaxel a un apoyo subsecuente si las condiciones generales del paciente lo permiten.
- Finalmente, hay que señalar que, a medida que el tratamiento del CaP avanzado sigue evolucionando rápidamente, el urólogo debe mantenerse al día en las opciones de diagnóstico y de tratamiento de estos pacientes. Si es posible, debe emplear la tecnología de avanzada para detectar la enfermedad en su etapa más temprana, lo que puede tener un impacto en el tratamiento y con lo que pueden obtenerse mejores resultados oncológicos. Seleccionar el tratamiento adecuado basado en la biología del tumor y, por supuesto, del huésped.

## CONCLUSIONES

Las mejoras en modalidades diagnósticas están haciendo aumentar la detección del cáncer oligometastásico con frecuencias antes nunca descritas en la literatura. Sin embargo, aún hay datos insuficientes para sacar conclusiones definitivas y confiables respecto al manejo de esta entidad. Con base en la revisión descrita previamente, los nuevos datos sugieren que la cirugía podría representar una modalidad terapéutica útil en el manejo del cáncer de próstata oligometastásico. El rol de la prostatectomía radical en pacientes sin metástasis es claro, sin embargo, cada vez se

presenta más evidencia a favor de su uso como terapia en cánceres M1. La realización de estudios prospectivos será una herramienta fundamental para determinar el mejor curso de terapia y sería interesante para definir conductas respecto a su uso como estrategia individual o si presentaría un beneficio mayor asociarlas a terapias sistémicas. Por lo anterior, nuevos estudios y definir un protocolo clínico para el manejo de pacientes con cáncer prostático oligometastásico son los principales desafíos que plantear en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-44. DOI: 10.1001/jama.294.2.238
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.18
- Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer* 2019;125:340-52. DOI: 10.1002/cncr.31860
- Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer: Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
- Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, et al. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol* 2014;9:258. DOI: 10.1186/s13014-014-0258-7
- Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
- Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(3):245-53. DOI: 10.3322/caac.21391
- Reyes D, Pienta K. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491-524. DOI: 10.18632/oncotarget.3455
- Murphy DG, Sweeney CJ, Tombal B. "Gotta Catch 'em All", or Do We? Pokemet Approach to Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;72(1):1-3. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.02.036
- Tosoian JJ, Gorin MA, Ross AE, et al. Oligometastatic prostate cancer: definitions, clinical outcomes, and treatment considerations. *Nature Reviews Urology* 2017;14:15-25.
- Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69(1):13-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.073
- Weichselbaum R, Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(6):378-82. DOI: 10.1038/nrclinonc.2011.44
- MacDermed D, Weichselbaum R, Salama J. A rationale for the targeted treatment of oligometastases with radiotherapy. *J Surg Oncol* 2008;98(3):202-6. DOI: 10.1002/jso.21102
- Khoo V. Is there another bite of the cherry? The case for radical local therapy for oligometastatic disease in prostate cancer. *Eur Urol* 2016;69(1):13-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.073
- Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, et al. Progression-free survival following stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer treatment-naive recurrence: a multi-institutional analysis. *Eur Urol* 2016;69:9-12. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.07.004
- 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. *The Lancet* 2018;392(10162):2353-66. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32486-3
- Boevé LMS, Hulshof MCCM, 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(3):410-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.09.008
- Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
- Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2017;377(4):352-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
- Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol* 2020;77(4):508-47.
- Ali SA, Hoyle A, James ND, et al. Benefit of prostate radiotherapy only or <4 bone metastasis and no visceral metastasis, exploratory analyses of metastatic site and number in the STAMPEDE "M"/RT comparison. *Ann Oncol* 2019;30:V325. DOI: 10.1093/annonc/mdz248007
- Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2019;76(1):115-24. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.003
- Siva S, Bressel M, Murphy DG, et al. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR) for Oligometastatic Prostate Cancer: A Prospective Clinical Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):455-62. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.004
- Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *The Lancet* 2019 18;393(10185):2051-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32487-5
- Patel PH, Chaw CL, Tree AC, et al. Stereotactic body radiotherapy for bone oligometastatic disease in prostate cancer. *World J Urol* 2019;37(12):2615-21. DOI: 10.1007/s00345-019-02873-w
- No authors listed. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998;352(9132):930-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03301-7
- Bristow R. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20(5):1248-59. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1248
- Nitta TSato K. Prognostic implications of the extent of surgical resection in patients with intracranial malignant gliomas. *Cancer* 1995;75(11):2727-31. DOI: 10.1002/1097-0142(19950601)75:11<2727::AID-CNCR2820751115>3.0.CO;2-H
- Mickisch G, Garin A, Van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):966-70. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06103-7
- Cheng CW, Bergstralh EJ, Zincke H. Stage D1 prostate cancer. A nonrandomized comparison of conservative treatment options versus radical prostatectomy. *Cancer* 1993;71(Suppl.3):996-1004.
- Thompson IM, Tangen C, Basler J, et al. Impact of previous local treatment for prostate cancer on subsequent metastatic disease. *J Urol* 2002;168:1008-12. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)64562-4
- Culp SH, Schellhammer PF, Williams MB. Might men diagnosed with metastatic prostate cancer benefit from definitive treatment of the

- primary tumor? A SEER-based study. *Eur Urol* 2014;65(6):1058-66. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.012
34. 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;193:832-8. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.089
35. Engel J, Bastian PJ, Baur H, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754-61. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.034
36. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy *versus* orchiectomy alone for pTx N+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-7.
37. Gandaglia G, Fossati N, Stabile A, et al. Radical Prostatectomy in Men with Oligometastatic Prostate Cancer: Results of a Single-institution Series with Long-term Follow-up. *Eur Urol* 2017;72(2):289-92. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.040
38. Steuber T, Berg KD, Røder MA, et al. Does Cytoreductive Prostatectomy Really Have an Impact on Prognosis in Prostate Cancer Patients with Low volume Bone Metastasis? Results from a Prospective Case-Control Study. *Eur Urol Focus* 2017;3(6):646-9. DOI: 10.1016/j.euf.2017.06.016