

30-Tage-Letalität nach systemischer Chemotherapie

Beobachtungsstudie bei Mamma- und Bronchialkarzinomen

Isabella Gruber¹ · Gerhard G. Grabenbauer¹

Online publiziert: 30. Juni 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund und Ziele. Welcher Krebspatient profitiert von einer systemischen Chemotherapie – sei es palliativ oder kurativ? Gibt es Patientengruppen mit hoher 30-Tage-Letalität (L30), denen besondere Aufmerksamkeit im klinischen Alltag zuteilwerden muss? Kann die Letalität sogar krankenhausspezifisch sein? Um diese Fragen zu beantworten, suchte die vorliegende Studie nach patienten- und krankenhausspezifischen Faktoren, welche die Frage bei Patienten mit Mammakarzinom und Bronchialkarzinom (NSCLC) nach systemischer Chemotherapie beeinflussen.

Methoden. Bei dieser Analyse handelte es sich um eine bevölkerungsbasierte Beobachtungsstudie, welche kürzlich in *Lancet Oncology* veröffentlicht wurde [1]. Untersucht wurden die Daten von Patienten mit Bronchial- und Mammakarzinom nach kurativer oder palliativer Chemotherapie sowie die krankenhausspezifische Variation der Ergebnisse in England. Eingeschlossen wurden alle Frauen mit Mammakarzinom sowie alle Frauen und Männer mit Bronchialkarzinom >24 Jahre, welche in England wohnten und im Jahr 2014 eine systemische Chemotherapie erhielten. Die

Daten wurden einem SACT-Datenset entnommen (SACT, Systemic Anti Cancer Therapy), welches vom Public Health Service im April 2012 initiiert wurde. In dieser Datenbank sammelten Krankenhäuser des NHS (National Health Service) verpflichtend die klinischen Routinedaten seit dem Jahr 2012. Jedoch sind erst seit April 2014 die teilnehmenden Krankenhäuser tatsächlich verpflichtet, alle geforderten 43 Items vollständig und ohne „missing data“ zu übermitteln. Eine logistische Regressionsanalyse untersuchte, ob Patientencharakteristika, Tumorhistologie und behandlungsassoziierte Faktoren die L30 nach systemischer Chemotherapie beeinflussen. Für jede Tumorart und jede Behandlungsabsicht (kurativ, palliativ) wurde diese berechnet und das jeweilige Patientenvolumen, behandelt von den teilnehmenden NHS-Krankenhäusern, in Funnel Plots gegenübergestellt.

Ergebnisse. Die L30 nach kurativer Chemotherapie von Patientinnen mit Mammakarzinom betrug <1 % (palliativ: 7 %). Bei NSCLC (kurativ) lag die L30 bei 3 % (palliativ: 9 %) und bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen (SCLC, kurativ) bei 4 % (palliativ: 12 %). Für kurativ behandelte SCLC war die L30 höher (14/382, 4 %) als für kurativ behandelte NSCLC (53/1961, 3 %) und für palliative therapierte SCLC (308/2582, 12 %) höher als für palliativ behandelte NSCLC (720/7673, 9 %). Zwischen Januar 2014 und Dezember 2014 wurden 23.228 Patienten mit Mammakarzinom und 9634 Patienten mit NSCLC in die Regressions- und spezifische Krankenhausanalyse eingeschlossen. Für Patienten mit Mammakarzinom (kurativ) stieg die L30 mit dem Alter und dem Performance-Status (PS) an (Alter: OR 1,085, 99 % CI 1,040–1,132, $p < 0,0001$; PS 2–4: OR 6,057, 99 % CI 1,333–27,513, $p = 0,0021$). Die L30 sank bei Patienten mit Mammakarzinom (palliativ) mit dem Alter (OR 0,987; 99 % CI 0,977–0,996; $p = 0,00034$). Chemothe-

Originalpublikation Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D (2016) 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol* Sept 17(9):1203–1216. doi: [10.1016/S1470-2045\(16\)30383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30383-7)

✉ Dr. Isabella Gruber
gg@strahlentherapie-coburg.de

✉ Prof. Dr. Gerhard G. Grabenbauer
gg@strahlentherapie-coburg.de

¹ Strahlentherapie & Radioonkologie Coburg, Ketschendorfer Str. 33, 96450 Coburg, Deutschland

rapie-naive Patienten mit Mammakarzinom hatten palliativ eine höhere L30 als vortherapierte Patienten (OR 2,326; 99 % CI 1,634–3,312; $p < 0,0001$) und Patienten mit PS 2–4 eine höhere L30 als Patienten mit PS 0 (OR 6,241; 99 % CI 4,180–9,319; $p < 0,001$). Die L30 stieg auch bei kurativ behandelten NSCLC-Patienten mit zunehmendem Alter an (OR 1,045; 99 % CI 1,013–1,079; $p = 0,00033$). Chemotherapie-naive Patienten mit NSCLC (kurativ) zeigten eine höhere L30 als vortherapierte Patienten (OR 3,371, 99 % CI 1,554–7,316, $p < 0,0001$). Bei palliativem Behandlungsansatz der NSCLC-Patienten nahm die L30 mit dem Alter ab (OR 0,987; 99 % CI 0,976–0,998; $p = 0,0015$), bei solchen mit PS1 und PS 2–4 aber zu, im Vergleich zu Patienten mit PS 0 (PS 1: OR 1,452 99 % CI 1,012–2,083, $p = 0,0078$; PS 2–4: OR 3,384, 99 % CI 2,276–5,032, $p < 0,0001$). Übergewichtige Patienten (BMI 25–30 kg/m²) mit NSCLC (palliativ) hatten eine geringere L als Normalgewichtige mit einem BMI von 18,5–25 kg/m² (BMI 25–30 kg/m²: OR 0,706; 99 % CI 0,538–0,925; $p = 0,00090$). Frauen mit NSCLC (palliativ) zeigten eine geringere L30 als Männer (Frauen: OR 0,733; 99 % CI 0,594–0,905; $p = 0,00014$). Es wurden Krankenhäuser mit auffallend hoher bzw. niedriger L30 nach systemischer Chemotherapie identifiziert. Einige zeigten Werte jenseits des 95 %- und 99,8 %-Konfidenzintervalls: 7 Krankenhäuser, die Mammakarzinome kurativ behandelten, 4 Krankenhäuser, die Mammakarzinome palliativ behandelten sowie 5 bzw. 7 Kliniken mit kurativem bzw. palliativem Behandlungsansatz bei NSCLC.

Fazit der Autoren. Mehrere Faktoren beeinflussen die L30 nach systemischer Chemotherapie bei Mamma- und Bronchialkarzinomen. Chemotherapie-naive Patienten (Mammakarzinome palliativ, NSCLC palliativ und kurativ) sowie Patienten mit schlechtem PS (Mammakarzinome, NSCLC palliativ) lassen eine hohe L30 vermuten, daher sollte ihnen besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Auch spielen die Krankenhäuser eine Rolle, in denen die Patienten behandelt werden. Die Erhebung von Routinedaten außerhalb von klinischen Studien ist infolgedessen eine Maßnahme zur Qualitätssicherung und kann die klinische Entscheidungsfindung und die Prognose der behandelten Patienten verbessern.

Kommentar

Das Interessante an der vorliegenden Publikation ist sicherlich die Art der Datenerhebung. Im Gegensatz zu Studien mit selektionierten, meist kaum polymorbiden Patientengruppen beschäftigte sich die vorliegende Analyse landesweit mit einem realen, nichtselektionierten und z. T. übergewichtigen Patientengut mit Krebserkrankungen. Blickt man in die Appendix, sieht man die graphische Verteilung

des Body-Mass-Index (BMI), aufgeteilt nach Altersgruppen [1]. Deutlich wird auf den ersten Blick, dass etwa 40 % der Patienten jeder Altersgruppe übergewichtig und adipös waren; und die vorliegende Arbeit zeigt bei übergewichtigen ($p = 0,00090$) und adipösen Patienten ($p = 0,018$, n. s.) eine geringere L30 als Normalgewichtige. Dieser Aspekt ist nicht neu, denn oft wird bei Übergewicht die Dosierung der Chemotherapie aus Angst vor erhöhter Toxizität reduziert. Das Langzeitüberleben wird jedoch dadurch verschlechtert. Über 40 % der adipösen Krebspatienten werden also unterdosiert, obwohl Adipöse ein erhöhtes Risiko für ein Tumorrezidiv haben [2, 3]. Die ASCO gab im Jahr 2012 zur Dosierung der Chemotherapie bei Adipösen folgende Hinweise [2]: Die Dosierung sollte nach dem realen Gewicht erfolgen, insbesondere bei kurativem Therapieansatz. Es gibt nämlich keine Hinweise auf eine besondere Früh- oder Spättoxizität bei Adipösen. Die Myelosuppression nach Chemotherapie sei bei Adipositas dieselbe oder sogar geringer als bei Normalgewichtigen. Empfohlen sind lediglich fixe Dosierungen für bestimmte Chemotherapeutika wie Vincristin (Neutropenierisiko), Bleomycin (Pneumonitisgefahr) und Carboplatin, welches anhand der Nierenfunktion dosiert wird. Modifikationen der Dosierung sollen lediglich beim Vorliegen ernster Komorbiditäten, z. B. des Herzens, der Niere oder Lunge erfolgen [2].

Chemotherapie-naive Patienten zeigten in der vorliegenden Studie eine erhöhte L30. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen bereits auch andere Publikationen [4]. Jedoch muss man berücksichtigen, dass die Anzahl an Chemotherapie-naiven Patienten eventuell überschätzt wird. Die Autoren vermuten, dass in Großbritannien einige Krankenhäuser lediglich einen Zyklus Chemotherapie dokumentierten, obwohl Folgezyklen verabreicht werden. Die Datenerhebung ist nämlich erst seit April 2014 verpflichtend ohne „missing data“. Klarheit in dieser Sache werden also erst zukünftige Analysen des SACT-Datensets bringen. Die Autoren geben weitere Einschränkungen bei der Wertung ihrer SACT-Daten zu, da a priori 748 Patienten mit Mammakarzinom und 500 Patienten mit Bronchialkarzinom nicht in die Analyse eingingen, weil bei ihnen der Zyklusstart unbekannt war.

Diskutiert werden muss auch die hohe 30-Tages-Letalität von Patienten mit NSCLC nach kurativer Chemotherapie (3 %). Eine ähnlich hohe toxizitätsbedingte Letalität berichtet die Adjuvant Navelbine International Trialist Association-Studie (ANITA-Studie; [5]). Sie verglich beim NSCLC nach R0-Resektion den Effekt von adjuvanten Vinorelbine und Cisplatin mit einem Beobachtungsarm: 2 % der Patienten verstarben nach Chemotherapie aufgrund akuter Toxizität. Hingegen überrascht auf den ersten Blick die niedrige Letalität des International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), welche 2004 veröffentlicht wurde [6]: 0,8 % der Patienten verstarben nach R0-Resektion des NSCLC an akuter Toxizität der adjuvanten Cisplatin-Gabe. Laut Autoren des

IALT ist die toxisitätsbedingte Sterblichkeit nach adjuvanter Chemotherapie sogar generell unter 1 % zu schätzen. Bei genauer Betrachtung der Studienpopulation des IALT fällt aber auf, dass lediglich 4 Patienten >75 Jahre waren (2-mal 76 Jahre, 2-mal 77 Jahre), das mediane Alter der Patienten aber 59 Jahre (Spanne: 27–77 Jahre) betrug und insgesamt 92,3 % der Patienten einen Performance-Status von 0 (54,2 %) und 1 (38,1 %) aufwiesen [6]. Im Vergleich erscheint die L30 der vorliegenden Studie mit 3 % hoch. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass diese Datenerhebung landesweit und bevölkerungsbasiert erfolgte. Ältere Patienten waren nicht ausgeschlossen. Der Appendix [1] ist zu entnehmen, dass 19 % der Patienten (371/1961) mit NSCLC und adjuvanter kurativ intendierter Chemotherapie >75 Jahre alt waren und das mediane Alter 67 Jahre (IQR 61–73 Jahre) betrug. Entscheidend ist sicherlich, dass die meisten Studien hauptsächlich Patienten mit geringen Komorbiditäten rekrutieren. Deren Ergebnisse erlauben also keine Übertragung auf die Allgemeinbevölkerung. Zudem werden Patienten in Studien intensiver überwacht als solche des klinischen Alltags.

Die „Funnel Plots“ ermittelten Krankenhäuser mit auffallend hoher bzw. auch niedriger 30-Tage-Letalität im Vergleich zum nationalen Durchschnitt. Hier ist nach den Ursachen zu fragen: (1) Waren die Todesfälle behandlungsbezogen? (2) Wurden chemotherapiebedingte Toxizitäten überhaupt rechtzeitig erkannt und adäquat behandelt? (3) War die Kombination der Chemotherapeutika angemessen? Man könnte auch folgern, dass Krankenhäuser mit kleinem Patientenvolumen eine sehr hohe L30 hatten. Das ist jedoch schwer nachzuweisen. Die Autoren verweisen selbst auf die Probleme ihrer Auswertung. Es ist nämlich auch möglich, dass eine suboptimale Datenerhebung die Ursache war. Im veröffentlichten Companion Report [8] findet sich das schriftliche Feedback der jeweiligen Krankenhäuser, nachdem sie über ihre erhöhte L30 informiert wurden. Allen betreffenden Kliniken wurde die Möglichkeit gegeben, ihre Daten noch einmal auf Korrektheit und Vollständigkeit zu überprüfen und die erhöhte Letalität zu hinterfragen. Eine auffällige Toxizität nach Chemotherapie wurde selten genannt. Im Companion Report [7] finden sich folgende Gründe für die Todesfälle dokumentiert: Krankenhaus 1 (Patientenvolumen 6, Todesfälle 1, „risk adjusted mortality“ 50,9 %): falsche Kodierung, da palliativer statt kurativer Intent.

Die Resultate dieser landesweiten Beobachtungsstudie kommen zu einer Zeit, in der sich zunehmend die Frage stellt, ob das Risiko für eine hohe behandlungsbedingte Letalität oder auch eine eingeschränkte Lebensqualität diese Therapien überhaupt rechtfertigt. In diesem Zusammenhang ist die Publikation von Prigerson et al. [9] erwähnenswert. Die Autoren veröffentlichten 2015 eine multizentrische longitudinale Kohortenstudie, die sich mit der

Frage beschäftigte, ob „durchmetastasierte Patienten“ im Endstadium überhaupt noch von einer palliativ intendierten Chemotherapie profitieren können. Die eindeutige Antwort war: Die sogenannte palliative Chemotherapie verschlechterte die Lebensqualität von Patienten mit ECOG 1 signifikant im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie. Für Patienten mit ECOG 2 oder 3 beeinflusste die Chemotherapie die Lebensqualität am Lebensende nicht.

Aus radioonkologischer Sicht ist die L30 nach Radiotherapie interessant [10, 11]. Dazu veröffentlichten Spencer et al. [10] eine retrospektive bevölkerungsbasierte UK-Single-Center-Studie nach palliativer Radiotherapie. 14.972 Bestrahlungsepisoden von 11.096 nichtselektionierten Patienten wurden ausgewertet mit Primärtumoren in Lunge (25,3 %), Mamma (14,7 %) und Prostata (14,5 %), die häufigsten *Targets* betrafen Knochen (42,3 %) und Weichteilgewebe (24,7 %). 61,9 % der Patienten erhielten ≤ 4 Fraktionen (50,5 % Einzeitbestrahlung, 11,4 % 2–4 Fraktionen) und insgesamt 38,2 % der Patienten ≥ 5 Fraktionen. Die L30 betrug insgesamt 12,3 % ($n = 1846$, 1846/14972), die mediane Überlebenszeit betrug 169 Tage (IQR 67–436 Tage). Die L30 hing signifikant vom Primärtumor, der Fraktionierung, dem Geschlecht und der Art der Metastasierung ab. Am häufigsten führten Bronchial- und Mammakarzinome zum Tod. Patienten mit ≥ 10 Fraktionen hatten eine 90 % geringere Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 30 Tagen zu versterben als diejenigen mit nur einer Fraktion (OR 0,103; 95 % CI 0,076–0,141; $p < 0,001$). Bemerkenswert, dass bereits ab 2–4 Fraktionen die Wahrscheinlichkeit der L30 signifikant sank im Vergleich zu einer Einzeitbestrahlung (OR 0,413; 95 % CI 0,338–0,504; $p < 0,001$). Frauen hatten eine 16 % geringere L30 als Männer (OR 0,841; 95 % CI 0,737–0,959; $p = 0,010$).

Eine Analyse der therapieassoziierten Todesfälle ist nicht nur nach Chemotherapie und Operation, sondern auch nach einer Radiotherapie sinnvoll. Gerade bei kurativer Radio(chemo)therapie ist die L30 sicherlich ein interessanter Faktor, der in Zukunft untersucht werden muss.

Fazit

Die 30-Tages-Letalität ist ein guter Indikator, um Patienten zu erkennen, die vermutlich von einer Chemotherapie profitieren. Sie hängt vom Therapieansatz, der Vortherapie, dem Performance-Status, dem Alter der Patienten und auch davon ab, von wem die Patientin bzw. der Patient wo behandelt wurde. Die Art der Datenerhebung in der hier vorgestellten retrospektiven Studie ist sicherlich ein Meilenstein in der Onkologie, wenn sie auf nationaler Ebene für alle Krankenhäuser verpflichtend ist wie hier in England. Eine solche Datensammlung außerhalb von klinischen Studien birgt ein großes Potenzial, weil keine

Patientenselektion erfolgt. Eine retrospektive Untersuchung von Todesfällen sollte Standard sein. Schlussendlich können somit die Versorgung von Tumorpatienten und deren Prognose verbessert werden.

Isabella Gruber und Gerhard Grabenbauer, Coburg

Interessenkonflikt I. Gruber und G.G. Grabenbauer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D (2016) 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England: a population-based, observational study. *Lancet Oncol* 17(9):1203–1216. doi:[10.1016/S1470-2045\(16\)30383-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30383-7)
2. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, Morrison VA, Pini TM, Runowicz CD, Rosner GL, Shayne M, Sparreboom A, Sucheston LE, Lyman GH, American Society of Clinical Oncology (2012) Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 30(13):1553–1561. doi:[10.1200/jco.2011.39.9436](https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.9436)
3. Colleoni M, Li S, Gelber RD, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group (2005) Relation between chemotherapy dose, oestrogen receptor expression, and body-mass index. *Lancet* 366(9491):1108–1110
4. Radford JA, Ryder WD, Dodwell D, Anderson H, Thatcher N (1992) Predicting septic complications of chemotherapy: an analysis of 382 patients treated for small cell lung cancer without dose reduction after major sepsis. *Eur J Cancer* 29A(1):81–86
5. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, Grodzki T, Pereira JR, Le Groumellec A, Lo-russo V, Clary C, Torres AJ, Dahabreh J, Souquet PJ, Astudillo J, Fournel P, Artal-Cortes A, Jassem J, Koubkova L, His P, Riggi M, Hurteloup P (2006) Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7(9):719–727 (Erratum in: *Lancet Oncol* (2006) 7(10):797)
6. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. (2004) Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350(4):351–360
7. Robinson CG, Patel AP, Bradley JD, DeWees T, Waqar SN, Morgensztern D et al (2015) Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: a review of the National Cancer Data Base. *J Clin Oncol* 33:870–876
8. Wallington M, Saxon EB, Bomb M, Smittenaar R, Wickenden M, McPhail S, Rashbass J, Chao D, Dewar J, Talbot D, Peake M, Perren T, Wilson C, Dodwell D (2016) Trust-level 30-day mortality after systemic anticancer treatment for breast and lung cancer in England. Companion report. (August)
9. Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, Paulk ME, LeBlanc TW, Schneider BJ, Garrido MM, Reid MC, Berlin DA, Adelson KB, Neugut AI, Maciejewski PK (2015) Chemotherapy use, performance status, and quality of life at the end of life. *JAMA Oncol* 1(6):778–784. doi:[10.1001/jamaoncol.2015.2378](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2378)
10. Spencer K, Morris E, Dugdale E, Newsham A, Sebag-Montefiore D, Turner R, Hall G, Crellin A (2015) 30 day mortality in adult palliative radiotherapy – a retrospective population based study of 14,972 treatment episodes. *Radiother Oncol* 115(2):264–271. doi:[10.1016/j.radonc.2015.03.023](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.03.023)
11. Angelo K, Norum J, Dalhaug A, Pawinski A, Aandahl G, Haukland E, Engljähringer K, Nieder C (2014) Development and validation of a model predicting short survival (death within 30 days) after palliative radiotherapy. *Anticancer Res* 34(2):877–885

Quantitative Risikoabschätzung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom nach Strahlentherapie und anthrazyklinhaltiger Chemotherapie

J. Kriz¹ · H. T. Eich¹

Online publiziert: 27. Juni 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund. Patienten mit Hodgkin-Lymphom (HL) sind aufgrund moderner Therapiemodalitäten Langzeitüberlebende, und die 10-Jahres-Überlebensraten betragen mehr als 80 %. Obwohl die Effektivität und auch die Sicherheit der Behandlungsmodalitäten ständig verbessert werden, haben in der Vergangenheit behandlungsassoziierte Spätnebenwirkungen und insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen (KVE), beachtliche Morbiditäten und Letalitäten verursacht. Sowohl eine mediastinale Radiotherapie (RT) als auch eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhöhen das Risiko für eine KVE, eine Herzklappenerkrankung sowie Herzinsuffizienz (HI). In der vorliegenden Analyse wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung hinsichtlich des Auftretens einer HI für Patienten, die mit und ohne anthrazyklinhaltige Chemotherapie behandelt wurden, erarbeitet.

Patienten und Methode. Die Daten von 2617 Patienten mit HL, deren Überlebenszeit mehr als 5 Jahre nach Diagnosestellung betrug und die zwischen 1965 und 1995 an 4 niederländischen Universitätskliniken und einem Cancer-Center behandelt worden sind, wurden gesammelt und ausgewertet. Die Patienten durften bei Diagnosestellung nicht älter als 51 Jahre sein. In der Fallgruppe wurden Daten

von 91 Patienten eingebracht, die eine HI entwickelten. Die HI wurde entweder als symptomatische kongestive HI oder Kardiomyopathie mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 50 % oder einer verkürzten Fraktion von weniger als 24 % definiert. In die Kontrollgruppe wurden insgesamt 278 Patienten eingebracht. Diese Patienten hatten gleiches Geschlecht, Alter und Zeitpunkt der Diagnosestellung. Die Daten der Behandlung sowie des Follow-up wurden aus den Patientenakten generiert. Analysiert wurden die mittlere Herzdosis (MHD) sowie die mittlere Dosis am linken Ventrikel (MLVD). Dies geschah anhand einer Abschätzung der individuellen Bestrahlungsplanungen der jeweiligen Patienten. Die Bestrahlungsplanungen wurden mithilfe von repräsentativen Computertomographien rekonstruiert. Als Planungssystem diente das Eclipse der Firma Varian (Version 13.0.28).

Ergebnisse. Bei 91 Patienten trat nach median 20,6 Jahren eine HI auf. Bei 44 % der Patienten wurde eine Grad-2- und bei 43 % der Patienten eine Grad-3-HI diagnostiziert. Das mediane Alter bei Diagnosestellung betrug 28,3 Jahre. 75 % der Patienten mit HI verstarben bei Beendigung des Follow-up. Die mediane Zeit zwischen Auftreten der HI und dem Tod betrug 3,6 Jahre. Die durchschnittliche MLVD betrug in der Fallgruppe 16,7 Gy und in der Kontrollgruppe 13,8 Gy ($p = 0,003$). Die HI-Rate stieg mit der MLVD: Die HI-Rate betrug 1,27 bei 1–15 Gy, 1,65 bei 16–20 Gy, 3,84 bei 21–25 Gy und 4,39 bei ≥ 26 Gy ($p < 0,001$). Eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhöhte das Risiko um den Faktor 2,83. Nach 25 Jahren betrug das Risiko für eine HI 4,4 % bei einer MLVD von 0–15 Gy, 6,2 % bei 16–20 Gy und 13,3 % bei ≥ 21 Gy für Patienten, die keine anthrazyklinhaltige Chemotherapie erhalten hatten; für Patienten, die mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie behandelt

Originalpublikation van Nimwegen F, Ntents G, Darby S et al (2016) Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood* 126(16):2257–2265

Dr. J. Kriz
jan.kriz@ukmuenster.de

✉ Prof. Dr. H. T. Eich
hans.eich@ukmuenster.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster, Deutschland

wurden betrug es 11,2 % bei 0–15 Gy, 15,9 % bei 16–20 Gy und 32,9 % bei ≥ 21 Gy.

Schlussfolgerung der Autoren. Eine quantitative Abschätzung des Risikos der HL-Patienten für eine Herzinsuffizienz, die mit einer RT sowie einer Chemotherapie behandelt werden, ist möglich. Die Ergebnisse ermöglichen eine Abschätzung des HI-Risikos vor und nach der Behandlung sowie während der Bestrahlungsplanung.

Kommentar

Die vorliegende Auswertung liefert einen wichtigen Beitrag zur Abschätzung des HI-Risikos für Patienten mit HL, die mit einer RT sowie einer Chemotherapie behandelt werden. Folgende Überlegungen sind anzumerken:

1. Die Analyse liefert gute Ergebnisse, aufgrund derer eine dosisbezogene Risikoabschätzung für eine therapiebedingte HI bei Patienten mit HL erfolgen kann.
2. Aufgrund der guten Langzeitergebnisse von Patienten mit HL ist der aktuelle Gegenstand klinischer Studien die Reduktion therapieassoziierter Akut- und Spätnebenwirkungen. Durch moderne Zielvolumenkonzepte, wie eine Involved-Node(IN)- oder Involved-Site(IS)-RT können Bestrahlungsvolumina und damit auch therapieassoziierte Nebenwirkungen gesenkt werden [1–3].
3. Bei der Diskussion strahlungsbedingter kardialer Toxizitäten muss auch die damalige Zielvolumendefinition in Betracht gezogen werden. Es handelte sich meist um Großfeldtechniken. Durch o. g. aktuelle Zielvolumenkonzepte ist eine andere Risikoabwägung anzunehmen. So wurde in einer Auswertung von Maraldo et al. eine deutlich niedrigere Dosis am Herzen, den Koronararterien sowie der Herzklappen festgestellt, wenn die IN-RT mit der klassischen Mantelfeldtechnik verglichen wurde. Das errechnete Risiko für eine Herzerkrankung sank in dieser Auswertung auf 5,1 % nach 25 Jahren [4].
4. Auch die eingesetzte RT-Technik sollte berücksichtigt werden. Im Auswertungszeitraum der niederländischen Studie wurde überwiegend mit einer AP/PA-Technik bestrahlt. Durch den Einsatz moderner Techniken, wie z. B. der intensitätsmodulierten RT, kann die Dosis am Herzen gesenkt und damit möglichen therapieassozierten kardialen Toxizitäten entgegengewirkt werden [1, 5, 6]. Eine besonders gute Herzschonung lässt sich mit der Protonentherapie erreichen, z. B. in bestimmten Situationen eines parakardialen Tumorbefalls [7].
5. Eine weitere Optimierung ist eine RT in tiefer Inspiration bei Patienten mit einem mediastinalen Befall. In einer

Vergleichsanalyse konnte die niedrigere Dosisbelastung von Herz und Lungen gezeigt werden, wenn Patienten in tiefer Inspiration bestrahlt wurden [8].

Fazit

Die vorliegende Arbeit liefert einen wertvollen Beitrag zur Risikoabschätzung einer Strahlentherapie u. a. auch in Verbindung mit einer anthrazyklinhaltigen Chemotherapie bei Patienten mit mediastinalem HL. Anhand der präsentierten Daten kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kardialer Toxizitäten vorausgesagt werden.

Jan Kriz und Hans Theodor Eich, Münster

Interessenkonflikt J. Kriz und H. T. Eich geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Girinsky T, van der Maazen R, Specht L et al (2006) Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 79(3):270–277
2. Eich HT, Müller R-P, Engenhardt-Cabillic R et al (2008) Involved-node radiotherapy in early-stage Hodgkin's lymphoma. Definition and guidelines of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Strahlenther Onkol* 184(8):406–410
3. Specht L, Yahalom J, Illidge T et al (2014) Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 89(4):854–862
4. Maraldo MV, Brodin NP, Vogelius IR et al (2012) Risk of developing cardiovascular disease after involved node radiotherapy versus mantle field for Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(4):1232–1237
5. Nieder C, Schill S, Kneschaurek P, Molls M (2007) Comparison of three different mediastinal radiotherapy techniques in female patients: Impact on heart sparing and dose to the breasts. *Radiother Oncol* 82(3):301–307
6. Girinsky T, Pichenot C, Beaudre A, Ghalibafian M, Lefkopoulou D (2006) Is intensity-modulated radiotherapy better than conventional radiation treatment and three-dimensional conformal radiotherapy for mediastinal masses in patients with Hodgkin's disease, and is there a role for beam orientation optimization and dose constraints assigned to virtual volumes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 64(1):218–226
7. Hoppe BS, Flampouri S, Su Z et al (2012) Effective dose reduction to cardiac structures using protons compared with 3DCRT and IMRT in mediastinal Hodgkin lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(2):449–455
8. Kriz J, Spickermann M, Lehrich P et al (2015) Breath-hold technique in conventional AP/PA or intensity-modulated radiotherapy for Hodgkin's lymphoma: comparison of ILROG IS-RT and the GHSG IF-RT. *Strahlenther Onkol* 191(9):717–725

Bestrahlung mit zusätzlicher Antiandrogentherapie beim Prostatakarzinomrezidiv

Stephan Roth¹

Online publiziert: 26. Juni 2017
© Springer-Verlag GmbH Deutschland 2017

Hintergrund und Ziele. Nach einer radikalen Prostatektomie wegen eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms steigt in ca. 30 % der Fälle der PSA-Wert als Hinweis auf ein Rezidiv. Nach einer Salvage-Strahlentherapie kommt es in bis zu 50 % der Fälle zu einem Rezidiv. Deshalb ist es von Interesse, ob bei einem Prostatakarzinomrezidiv Antiandrogene zusätzlich zur Bestrahlung gegeben werden sollten [1, 3].

Patienten und Methode. In einer doppelblinden placebo-kontrollierten RTOG-Studie der Jahre 1998 bis 2003 wurden 760 Patienten aufgenommen, bei denen primär eine radikale Prostatektomie mit einer pelvinen Lymphadenektomie in den Tumorkategorien T2(R1) oder T3 ohne Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen erfolgte und die eine Lebenserwartung von 10 Jahren hatten. Wegen eines PSA-Spiegels von 0,2–4,0 ng/ml in einem Abstand von mindestens 8 Wochen nach der Prostatektomie war postoperativ mit nur 64,8 Gy in einer Fraktionierung von 5-mal 1,8 Gy pro Woche auf den ursprünglichen Resektionsbereich der Prostata bestrahlt worden. Randomisiert erhielten sie täglich eine Antiandrogentherapie (24 Monate 150 mg Bicalutamid) oder ein Placebo. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 13 Jahre.

Originalpublikation Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR et al (2017) Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *NEJM* 376(5):417–427

✉ Prof. Dr. med. Stephan Roth
Stephan.Roth@med.uni-duesseldorf.de

¹ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf, Deutschland

Ergebnisse. Die Ergebnisse der Bicalutamid- und der Placebogruppe unterschieden sich signifikant: Nach 12 Jahren waren 13,4 % (46/376) der Patienten nach alleiniger Strahlentherapie in der Placebogruppe verstorben. Durch eine Bicalutamidtherapie konnte die Todesrate auf 5,8 % (21/384) vermindert werden, also um 7,6 %. Das Gesamtüberleben konnte um 5 % von 71,3 % auf 76,3 % verbessert werden (Hazard-Ratio [HR] für Tod: 0,77; $p = 0,04$). Ein biochemisches Rezidiv in der RTOG-Studie trat innerhalb von 12 Jahren in 44 % in der Bicalutamidgruppe auf im Vergleich zu 67,9 % in der Placebogruppe (HR 0,48; $p < 0,001$). Lokalrezidive entwickelten sich seltener: 1,8 % vs. 4,7 % ($p = 0,02$), und die kumulative Häufigkeit von Fernmetastasen lag bei nur 14,5 % vs. 23,0 % ($p = 0,005$). In der multivariaten Analyse (Cox-Modell) waren der Behandlungsarm (Antiandrogentherapie vs. Placebo; $p = 0,025$), der PSA-Wert bei Studienaufnahme (1,6–4,0 vs. 0,2–1,5; $p = 0,003$), ein Alter ≥ 65 vs. < 65 Jahre und ein positiver Schrittrand ($p = 0,005$) signifikant mit dem Gesamtüberleben korreliert. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar. Lediglich eine Gynäkomastie trat bei 70 % der Patienten in der Bicalutamidgruppe im Vergleich zu 10 % in der Placebogruppe auf.

Schlussfolgerung der Autoren. Bicalutamid zur Strahlentherapie führte zu einer signifikanten Verlängerung des Langzeitüberlebens, zu einer geringeren Rate an Fernmetastasen und zu weniger Todesfällen an Prostatakarzinomen als eine alleinige Strahlentherapie mit Placebo.

Kommentar

Die Wirksamkeit einer Rezidivstrahlentherapie, die bei Patienten mit ≤ 4 befallenen Lymphknoten bzw. bereits bei einem biochemischem Rezidiv PSA $< 0,5$ ng/ml erfolgt, war in Serien bereits bekannt [1, 19, 20]. Eine Androgen-deprivation (ADT) zusätzlich zur Rezidivstrahlentherapie hatte bisher in retrospektiven und prospektiven Studien eines Prostatakarzinoms mit einem hohen Risiko einen Nutzen nur hinsichtlich des biochemischen progressionsfreien Überlebens nach 5 Jahren, aber nicht bezogen auf das Gesamtüberleben gezeigt [7, 10, 16].

In der vorliegenden randomisierten Studie wird aufgezeigt, dass bei der Rezidivstrahlentherapie in Kombination mit 2 Jahren Bicalutamid auch das Gesamtüberleben verlängert wird [15]. Die Auswertung ergab, dass bei 20 zusätzlich mit Antiandrogen behandelten Patienten 1 Todesfall vermieden werden konnte. Allerdings zeigte die Subgruppenanalyse, dass bei einem PSA $< 0,7$ ng/ml kein Vorteil einer zusätzlichen antihormonellen Therapie besteht. Dieses Ergebnis war zu erwarten. Denn für die Primärtherapie des nichtoperierten Prostatakarzinoms mit hohem Metastasierungsrisiko war seit der EORTC-Studie 22863 [5] und der RTOG-92-02-Studie [17] bekannt, dass eine Langzeit-Androgensuppression mit LHRH-Agonisten zusätzlich zur primären Bestrahlung zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt.

Da sich ein Prostatakarzinom typischerweise langsam entwickelt, war eine mediane Nachbeobachtungsdauer von mehr als 12 Jahren notwendig, um diese Wirkung auch im Rezidivfall zu beobachten. Deshalb konnte bei einer kürzeren Beobachtungsdauer von nur 5 Jahren in der französischen GETUG-AFU 16 die Verlängerung des Gesamtüberlebens nach einer antiandrogenen Therapie mit Goserelin wegen der geringen Anzahl von Todesfällen noch nicht bestätigt werden (4 % im Goserelin-Arm vs. 5 % im alleinigen Strahlentherapie-Arm [HR 0,7; $p = 0,18$; [7, 14]]). Dies mag auch dadurch bedingt sein, dass die Patienten in der französischen GETUG-AFU-16-Studie von Carrie [7] ein niedrigeres Risikoprofil aufwiesen (eine Begrenzung auf die Prostata, eine R0-Resektion, ein postoperativer Nadir von $< 0,1$ mg/ml für mindestens 6 Monate nach der Operation und ein PSA-Anstieg auf maximal 0,19 mg/l) als die der vorliegenden RTOG-Studie. Demgegenüber ließ sich in der vorliegenden amerikanischen RTOG-Studie die Wirkung der begleitenden und anschließenden Antiandrogen-therapie auf die kumulative Entwicklung von Metastasen in 12 Jahren, insbesondere für die Hochrisikofaktoren (PSA-Spiegel $> 1,5$ – 4 ng/ml und positive chirurgische Schnittränder), nachweisen. Die Patienten mussten keinen PSA-Nadir nach Prostatektomie erreicht haben.

Die in der Studie gewählte Strahlentherapiedosis von 64,8 Gy in der Salvage-Therapie ist niedrig. Der optima-

le Dosisbereich liegt zwischen 66 und 70 Gy: Die EAU-ESTRO-SIOG Guideline und die deutsche S3-Leitlinie empfehlen für die Rezidivbehandlung bisher nur 66 Gy [8]. Über höhere Strahlendosen für diese Indikation wird in letzter Zeit berichtet: 68–70 Gy [12], > 68 Gy [18], ≥ 66 – ≥ 70 Gy [10] und sogar 76 Gy [13].

Heute, 20 Jahre nach der Planung dieser Studie, haben die GnRH-Agonisten Bicalutamid als Erstlinientherapie überholt, und Bicalutamid in einer Stärke von 150 mg ist für diese Zwecke nicht zugelassen. Randomisierte Studien bei einer nichtmetastasierten Erkrankung haben gezeigt, dass Hochdosis-Bicalutamid und GnRH-Agonisten eine ähnliche systemische zytotoxische Wirkung haben [11, 21]. Die GETUG-AFU-16-Studie [7] hatte bereits bestätigt: Werden zusätzlich zur Salvage-Strahlentherapie Antiandrogen gegeben, entstehen seltener biochemische Rezidive.

Patienten mit einem Prostatakarzinom mit hohem Rezidivrisiko sollten vor einer radikalen Prostatektomie interdisziplinär beraten werden. Eine sofortige adjuvante Strahlentherapie vermindert bei hohem Risiko die Rezidivhäufigkeit nach einer radikalen Prostatektomie [1, 9]. Eine Strahlentherapie, die erst bei Zeichen eines Rezidivs erfolgt, kann zwar zu einer langanhaltenden Tumorkontrolle bei ausgesuchten Patienten führen. Sie kann aber auch die Heilungschance bei anderen Patienten vermindern. Die Daten einer Untergruppe der hier kommentierten RTOG-Studie wurde dazu retrospektiv ausgewertet [4]. Hier zeigte sich nach 8 Jahren eine Verbesserung der biochemischen Rezidivrate ($p = 0,0001$) zugunsten einer sofortigen adjuvanten Therapie. Demgegenüber vertrat Briganti 2012 die Auffassung, dass eine Strahlentherapie, die erst bei einem Rezidiv erfolgt, nicht die Kontrolle des Prostatakarzinoms verringert, jedoch die Gefahr einer Überbehandlung deutlich vermindert [6].

In der RTOG-Studie [15] wurde abgesehen von dem Gynäkomastierisiko über keine wesentlichen anderen urogenitalen hepatotoxischen oder kardialen Nebenwirkungen berichtet [15]. Eine Auswertung der Daten der Martiniklinik in Hamburg [2] hat demgegenüber ergeben, dass es durch eine radikale Prostatektomie bei 9 % zu einer Inkontinenz (> 1 Vorlage/24 h) kommt, in 13 % bei einer postoperativen Strahlentherapie. Nach alleiniger Operation blieb bei 58 % der Patienten die Potenz erhalten im Vergleich zu 40 % ($p < 0,001$) nach trimodaler Therapie. Hier stellt sich die Frage, ob nicht bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko eine primäre Strahlentherapie zu besseren Ergebnissen führen kann.

Fazit

Eine 24-monatige Antiandrogen-therapie mit täglich Bicalutamid zusätzlich zur Salvage-Strahlentherapie ver-

längert bei Hochrisikopatienten (hohe PSA-Werte, hier: >0,7 ng/ml) das Langzeitüberleben und vermindert die Metastasierungsrate. Die Indikation zur sofortigen postoperativen, oder besser noch zur primären Strahlentherapie sollte in diesen Fällen gestellt werden.

Stephan Roth, Düsseldorf

Interessenkonflikt S. Roth gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N et al (2014) Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 32(35):3939–3947
2. Adam M, Tennstedt P, Lanwehr D, DeryaTilki D (2017) Functional outcomes and quality of life after radical prostatectomy only versus a combination of prostatectomy with radiation and hormonal therapy. *Eur Urol* 71:330–336
3. AWMF-Register-Nummer 043/022OL.(2014) Interdisziplinäre Leitlinie der QualitätS3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms Kurzversion 3.1.
4. Buscariollo DL, Drumm M, Niemierko A et al (2017) Long-term results of adjuvant versus early salvage postprostatectomy radiation: A large single-institutional experience. *Pract Radiat Oncol* 7(2):e125–e133
5. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P et al (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10 year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 11:1066–1073
6. Briganti A, Wiegel T, Joniau S et al (2012) Early salvage radiation therapy does not compromise cancer control in patients with pT3N0 prostate cancer after radical prostatectomy: results of a match-controlled multi-institutional analysis. *Eur Urol* 62(3):472–487. doi:10.1016/j.eururo.2012.04.056
7. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G et al (2016) 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* 17:747–756
8. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M et al (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:630–642
9. Gandaglia G, Briganti A, Clarke N (2017) Adjuvant and salvage radiotherapy after radical prostatectomy in prostate cancer patients. *Eur Urol* 17:30064–30067
10. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, Schechter M et al (2012) Long-term outcomes after high-dose postprostatectomy salvage radiation treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84(1):112–118
11. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV et al. (1988) Casodex (bicalutamide) 150-mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 51(3):389–396
12. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ et al (2012) Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol* 62(2):213–219
13. Ost P, De Troyer B, Fonteyne V et al (2011) A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 80(5):1316–1322
14. Schüler HG, Guckenberger M (2017) LITERATUR KOMMENTIERT: Kein Nachweis einer Ergebnisverbesserung der Salvage-Radiotherapie beim asymptomatischen biochemischen Prostatakarzinomrezidiv nach Prostatektomie durch additive Androgensuppression. *Strahlenther Onkol* 193:86–88
15. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR (2017) Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 376(5):417–428
16. Soto DE, Passarelli MN, Daignault S, Sandler HM (2012) Concurrent androgen deprivation therapy during salvage prostate radiotherapy improves treatment outcomes in high-risk patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82:112–118
17. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al (1997) Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 15(3):1013–1021
18. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS (2016) Improved metastasis-free and survival outcomes with early salvage radiotherapy in men with detectable prostate-specific antigen after prostatectomy for prostate cancer. *Clin Oncol* 34(32):3864–3871. doi:10.1200/JCO.2016.68.3425
19. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P (2016) 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*. doi:10.1111/bju.13679
20. Wiegel T, Lohm G, Bottke D et al (2009) Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome-results of a retrospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:1009–1016
21. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ et al (2004) Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 45(3):267–270