



Welche Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom profitieren von welchem lokalen Vorgehen und was bedeutet „profitieren“ beim Prostatakarzinom?

Stephanie Kroeze¹ · Corinna Fritz¹ · Matthias Guckenberger¹

Online publiziert: 20. Dezember 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Ziel der Arbeit Die vorliegende Arbeit [1] berichtet die Langzeitergebnisse von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom nach randomisierter Behandlung mit radikaler Prostatektomie (RP) oder Observation.

Patienten und Methode In der PIVOT-Studie wurden Männer mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom (T1–2 NX M0) zwischen RP oder Beobachtung, also ohne kurativ-intendierte Therapie, randomisiert. Einschlusskriterien waren ein Wert des prostataspezifischen Antigens (PSA) von <50 ng/ml, ein Alter von ≤75 Jahren, eine negative Knochenszintigraphie und eine Lebenserwartung von >10 Jahren. Die Nachsorge erfolgte anhand 6-monatiger klinischer Verlaufskontrollen sowie einer Skelettszintigraphie nach 5, 10 und 15 Jahren. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die prostatakarzinombedingte Letalität wurde als sekundärer Endpunkt erfasst. Als weitere sekundäre Endpunkte waren in der Originalarbeit von 2012 zusätzlich die Prävalenz von Urininkontinenz, erektiler Dysfunktion und Darmbeschwerden nach zwei Jahren beurteilt worden [2].

Ergebnisse Zwischen 1994 und 2002 wurden an 52 US-Kliniken aus eine Kohorte von 13.022 Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom insgesamt 731 für die Studie rekrutiert und randomisiert: 364 in den RP-Arm, 367 in den Beobachtungsarm. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 12,7 Jahre. Eine RP erhielten 77 % der Patienten im RP-Arm; 80 % der Patienten im Beobachtungsarm erhielten tatsächlich keine lokal-kurative Therapie. Das mittlere

Alter aller Patienten betrug 67 Jahre. Der mediane PSA-Wert lag bei 7,8 ng/ml. Bezüglich der Risikoklassifizierung waren 66 % der Patienten der Gruppe mit mittlerem Risiko oder der Hochrisikogruppe zuzuordnen. Nach 19,5 Jahren betrug die Sterblichkeitsrate im RP-Arm 61,3 % und im Beobachtungsarm 66,8 %. Die Gesamtletalität war nach RP nicht signifikant niedriger als nach alleiniger Beobachtung (Hazard Ratio [HR] 0,84; $P = 0,06$). Das mediane Überleben betrug 13,0 Jahre nach RP und 12,4 Jahre im Beobachtungsarm. Die prostatakarzinomspezifische Letalität lag nach 19,5 Jahren bei 7,4 % (27 Männer) im RP-Arm und 11,4 % im Beobachtungsarm; dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR 0,63; $P = 0,06$). Die Subgruppenanalyse zeigte für Patienten der mittleren Risikogruppe nach RP eine absolute Risikoreduktion der Gesamtletalität von 8,6 %, während dies für Patienten mit niedrigem oder hohem Risiko nicht nachzuweisen war. Ebenso zeigte sich für jüngere Patienten (<65 Jahre) eine absolute Reduktion der Gesamtletalität durch RP um 12 %, während diese für ältere Patienten lediglich 2 % betrug. Im Krankheitsverlauf kam es im Beobachtungsarm bei 68,4 % der Männer zum Progress des Karzinoms, während nur 40,9 % der operierten Männer einen Krankheitsprogress erlitten. Sowohl im RP-Arm als auch insbesondere nach alleiniger Beobachtung traten die meisten Rezidive lokal auf. Zur systemischen Progression kam es bei 10,2 % bzw. 14,7 %; dieser Unterschied war nicht signifikant und >2/3 der Fernmetastasen waren asymptomatisch. Insgesamt 25,3 % der Patienten im Beobachtungsarm wurden im Verlauf aufgrund lokaler Progression behandelt, nach RP waren dies immerhin 12,4 %. Die systemische Progression war Grund einer Therapie bei 4,7 % nach RP und bei 8,7 % im Beobachtungsarm. Das Intervall zwischen Progress und aktiver Behandlung lag im Beobachtungsarm bei 652 Tagen (Spanne 61–1502 Tage). Aus der Patientenbefragung war ersichtlich, dass Patienten des RP-Arms signifikant häufiger von erektiler Dysfunktion ($p < 0,001$; ca. 80 % vs. 70 % nach 10 Jahren) und Urininkontinenz ($p < 0,001$; ca. 80 % vs. 70 % nach 10 Jahren) betroffen waren.

Originalpublikation Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL (2017) Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 377(2):132–142

✉ Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, MD
Matthias.Guckenberger@usz.ch

¹ Department of Radiation Oncology, UniversitätsSpital Zürich (USZ), Rämistrasse 100, 8091 Zürich, Schweiz

Schlussfolgerung der Autoren Auch nach 20 Jahren hat die radikale Prostatektomie im Vergleich zur alleinigen Beobachtung bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom weder eine niedrigere Gesamtletalität noch eine niedrigere prostatakarzinomspezifische Letalität zur Folge. Nach RP kam es seltener zu einem lokalen oder biochemischen Progress, dafür traten aber signifikant mehr Nebenwirkungen auf.

Kommentar

Die vorliegende Arbeit berichtet über das Langzeit-Follow-up der PIVOT-Studie, welche erstmals 2012 veröffentlicht wurde. Die Originalarbeit war damals vor allem aufgrund der fehlenden Subgruppenanalyse für die einzelnen Risikogruppen kritisiert worden. Nach längerem Follow-up konnte in der aktuell vorliegenden Arbeit diese Analyse nun ergänzt werden. Die Frage nach dem Stellenwert der Chirurgie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom und den Konsequenzen für die lokale Radiotherapie möchten wir aus mehreren Blickwinkeln diskutieren.

1. Methodik und Statistik: Ein Hauptproblem der PIVOT-Studie bleibt bestehen: Aufgrund der kleinen Patientenzahlen ist die Studie underpowered, um signifikante Aussagen bezüglich der Unterschiede zwischen Beobachtung und RP treffen zu können. Die Ergebnisse einer Subgruppenanalyse müssen daher, wie auch von den Autoren selbst empfohlen, vorsichtig interpretiert werden. Darüber hinaus waren bereits 2012 im Rahmen des 10-Jahres-Follow-up 50 % der Patienten aufgrund anderer Ursachen verstorben. Jetzt, nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren, ist diese Zahl bereits auf 61 % angewachsen. Es ist daher zweifelhaft, ob diese Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung tatsächlich eine Lebenserwartung von 10 Jahren hatten, welche gemäß Einschlusskriterien der Studie und gemäß gängiger Leitlinien als Voraussetzung einer definitiven Behandlung gilt. Ein weiterer Mangel ist in der Tatsache begründet, dass ein großer Teil der Patienten im RP-Arm (23 %) nie eine radikale Prostatektomie erhalten hat (15 % wurden lediglich beobachtet und 6 % bestrahlt).

2. Effektivität der lokalen Therapie: Neben der PIVOT-Studie haben zwei weitere randomisierte Studien (SPCG-4 und ProtecT) die RP mit entweder „watchful waiting“ oder „active surveillance“ verglichen. Beide Studien rekrutierten überwiegend Patienten mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil. Die SPCG-4-Studie berichtete eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens. Dieser Vorteil war aber auf jüngere Patienten im Alter von <65 Jahren begrenzt [2]. In der ProtecT konnte dagegen keine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden, weder durch eine RP noch durch eine perkutane Radiotherapie [3]. Der geringe oder fehlende Effekt der RP auf das Gesamt-

überleben in den drei erwähnten Studien lässt sich dadurch erklären, dass das Risiko am unbehandelten Prostatakarzinom zu versterben bei den rekrutierten Niedrigrisikopatienten sehr gering ist. In der PIVOT-Studie betrug die prostatakarzinomspezifische Letalität 9,5 % nach 19,5 Jahren, im ProtecT-Trial sogar nur 1 % nach 10 Jahren. Eine klinisch relevante Verbesserung des Überlebens durch eine radikale lokale Therapie ist folglich nicht zu erwarten. Zwar wird durch die RP die Progression des Prostatakarzinoms verzögert. Diese präsentiert sich meist in Form eines asymptomatischen biochemischen Befunds und ist damit von nachgeordneter klinischer Relevanz. In der PIVOT-Studie erlitten <5 % der Patienten eine symptomatische Progression der Krebserkrankung, jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Frage nach der minimal notwendigen Aggressivität beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko muss auch konsequent auf das Follow-up ohne sofortige lokale Therapie angewendet werden: In der ProtecT-Studie wurden lediglich regelmäßige PSA-Kontrollen durchgeführt („active monitoring“), aber ohne zusätzliche Bildgebung bzw. Rebiopsien („active surveillance“). Die Patienten müssen deshalb unbedingt darüber aufgeklärt werden, dass auch nach Diagnose eines Prostatakarzinoms mit niedrigem und intermediärem Risiko und nach Entscheid für „active surveillance“ oder „active monitoring“ ohne sofortige Lokalthherapie die Mehrzahl der Patienten eine Progression entwickeln wird, was dann u. U. eine spezifische Therapie notwendig macht – 60 % waren es in der PIVOT-Studie und 55 % in der ProtecT-Studie. Für die meisten Patienten stellt sich folglich die Frage, ob sie bei Diagnose eines Prostatakarzinoms sofort oder erst verzögert, d. h. erst im Falle eines Tumorprogresses lokal behandelt werden. Heute erleben wir beim lokal fortgeschrittenen Karzinom eine Entwicklung zu einer frühen Therapieintensivierung sowohl der lokalen als auch der systemischen Behandlungskomponente, ganz im Gegensatz zur Zurücknahme der Aggressivität beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risikoprofil. Beim lokal fortgeschrittenen Hochrisikokarzinom ist die Kombinationstherapie mit Androgendeprivationstherapie (ADT) evidenzbasiert. Und sowohl die lokale radioonkologische Therapiekomponente [4, 5] als auch die systemische Antiandrogentherapie [6] resultieren in einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens. In Zukunft könnte eine frühe Intensivierung der Systemtherapie zusätzlich zur lokalen Radiotherapie die Ergebnisse weiter verbessern, beispielsweise mit Docetaxel [7] oder Abirateron [8]. Ob diese Kombinationen auch in einem chirurgischen Setting ähnlich wirksam sind, muss erst noch in unabhängigen Studien untersucht werden. Neue und frühe Daten deuten sogar darauf hin, dass auch bei nodal und sogar systemisch metastasierten Prostatakarzinomen die lokale Therapie des Primärtumors

einen Stellenwert haben kann; und diese lokale Therapie war überwiegend eine Radiotherapie [9, 10].

3. *Verträglichkeit der lokalen Therapie*: Die aktuelle, dynamische Evidenzlage, in der neue und teils noch nicht abschließend beurteilbare Daten und Argumente sowohl für als auch gegen eine frühe lokale Therapie zur Verfügung stehen, stellt höchste Anforderungen an die Aufklärung des individuellen Patienten. Urologen und Strahlentherapeuten können aber immerhin auf eine exzellente Datenlage zurückgreifen, um dem Patienten die sehr verschiedenen Nebenwirkungsprofile der perkutanen Strahlentherapie und der Operation zu vermitteln. Im einzigen direkten Vergleich wird die bessere Verträglichkeit der perkutanen Strahlentherapie im Vergleich zur RP offensichtlich und quantifizierbar [11]. Und auch im langfristigen Verlauf über 15 Jahre zeigen sich keine Hinweise auf eine höhere Toxizität der Radiotherapie [12], auch wenn diese Sorge in der interdisziplinären Diskussion immer noch häufig geäußert wird.

Fazit

Beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil hat die frühe lokale Therapie der Prostata – ob chirurgisch oder strahlentherapeutisch – quoad vitam keinen Einfluss. Diese Frage ist wohl endgültig beantwortet. Wenn sich Patienten aber dennoch gegen ein abwartendes und für ein frühes aktives Vorgehen entscheiden, wofür es gute, aber eben nicht zwingende Gründe gibt, muss über die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile von Operation und Strahlentherapie und deren Einfluss auf die Lebensqualität vorurteilslos aufgeklärt werden. Dies erfolgt am besten in einem multidisziplinären Informationsgespräch, auch wenn der Weg dahin steinig und die regelmäßige Umsetzung aufwändig ist. Eine gegensätzliche Entwicklung zur Kombination einer effektiven lokalen mit früher systemischer Therapie erleben wir dagegen beim Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil sowie in der Situation von N+ und M+. Dabei gibt es die beste Evidenz für die Radiotherapie innerhalb dieser Kombinationsstrategien. Hier gilt es in Zukunft, wissenschaftlich die Schwerpunkte zu setzen.

Stephanie Kroeze, Corinna Fritz und Matthias Guckenberger, Zürich

Interessenkonflikt S. Kroeze, C. Fritz und M. Guckenberger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK (2017) Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 377(2):132–142
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE (2011) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 364(18):1708–1717
3. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, Protec TSG (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>
4. Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, Gospodarowicz M, Sanders K, Kostashuk E, Swanson G, Barber J, Hiltz A, Parmar MK, Sathya J, Anderson J, Hayter C, Hetherington J, Sydes MR, Parulekar W (2011) Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 378(9809):2104–2111
5. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fossa SD (2009) Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 373(9660):301–308
6. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L (2010) External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 11(11):1066–1073
7. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, Ferrero JM, Houede N, Mourey L, Theodore C, Krakowski I, Berdah JF, Baciuchka M, Laguerre B, Flechon A, Ravaud A, Cojean-Zelek I, Oudard S, Labourey JL, Chinet-Charrot P, Legouffe E, Lagrange JL, Linassier C, Deplanque G, Beuzeboc P, Davin JL, Martin AL, Habibian M, Laplanche A, Culine S (2015) Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16(7):787–794
8. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O’Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zargar A, Parmar MKB, Sydes MR, Investigators S (2017) Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 377(4):338–351
9. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, Ritchie AW, Russell JM, Schiavone F, Attard G, de Bono JS, Birtle A, Engeler DS, Elliott T, Matheson D, O’Sullivan J, Pudney D, Srihari N, Wallace J, Barber J, Syndikus I, Parmar MK, Sydes MR, Investigators S (2016) Failure-free survival and radiotherapy in patients with newly diagnosed nonmetastatic prostate cancer: data from patients in the control arm of the STAMPEDE trial. *Jama Oncol* 2(3):348–357

10. Rusthoven CG, Jones BL, Flaig TW, Crawford ED, Koshy M, Sher DJ, Mahmood U, Chen RC, Chapin BF, Kavanagh BD, Pugh TJ (2016) Improved survival with prostate radiation in addition to androgen deprivation therapy for men with newly diagnosed metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 34(24):2835–2842
11. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, Blazeby JM, Peters TJ, Holding P, Bonnington S, Lennon T, Bradshaw L, Cooper D, Herbert P, Howson J, Jones A, Lyons N, Salter E, Thompson P, Tidball S, Blaikie J, Gray C, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Davis M, Turner EL, Martin RM, Neal DE, Protec TSG (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606221>
12. Resnick MJ, Koyama T, Fan KH, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, Hoffman RM, Potosky AL, Stanford JL, Stroup AM, Van Horn RL, Penson DF (2013) Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 368(5):436–445



Frühe Mitbetreuung nichtheilbarer Krebspatienten durch Palliativteams bessert die Lebensqualität und fördert Gespräche über Versorgungswünsche am Lebensende

Birgitt van Oorschot¹

Online publiziert: 20. Dezember 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Hintergrund Die Auswirkungen einer integrierten palliativmedizinischen Mitbetreuung wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem, nichtheilbarem Lungenkrebs und gastrointestinalen Tumoren evaluiert. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der Lebensqualität innerhalb von 12 Wochen (T1, FACT-G-Scale). Sekundäre Endpunkte waren Veränderungen der Lebensqualität innerhalb von 24 Wochen (T2) sowie Veränderungen in den Depressionswerten (PHQ9) und Unterschiede in der Häufigkeit von Gesprächen mit den behandelnden Onkologen über Versorgungspräferenzen am Lebensende.

Patienten und Methodik Patienten mit neu diagnostiziertem nichtheilbarem Lungenkrebs (NSCLC [„non-small-cell lung carcinoma“], SCLC [„small cell lung cancer“] und Mesotheliome) sowie nichtheilbaren gastrointestinalen Tumoren (GI-Tumore [GI: gastrointestinal] exklusiv kolorektal: Pankreas-, Ösophagus- und Magenkarzinom und hepato-biliäre Karzinome) wurden entweder „wie üblich“ betreut (Kontrollgruppe, $n = 175$) oder von Beginn der Behandlung an regelmäßig durch ein spezialisiertes palliativmedizinisches Team (PCT) mitbetreut (Interventionsgruppe, $n = 175$). Die Intervention umfasste eine palliativmedizinische Erstberatung innerhalb von 4 Wochen nach Diagnose, persönliche oder telefonische Kontakte mit dem PCT im Abstand von 4 Wochen und die PCT-Mitbetreuung bei stationären Aufenthalten. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden von den behandelnden Ärzten bedarfsorientiert

der spezialisierten Palliativmedizin zugewiesen (PCT, Palliativstation oder Hospiz).

Ergebnisse Die Interventionspatienten zeigten nach 24 Wochen (T2) eine verbesserte Lebensqualität und berichteten auch über weniger Depressivität, die nach 12 Wochen (T1) allerdings noch nicht signifikant waren. Bei separater Betrachtung zeigten die Lungenkrebspatienten der Interventionsgruppe sowohl zum Zeitpunkt T1 als auch zu T2 eine signifikant bessere Lebensqualität und weniger Depressivität, zu T1 auch die Patienten mit GI-Tumoren in beiden Gruppen. In der Interventionsgruppe bewerteten die Patienten das eigene Prognosewissen zu T1 signifikant häufiger mit „hilfreich“ oder „sehr hilfreich“ für Behandlungsentscheidungen und den Umgang mit der Erkrankung (96,5 % vs. 89,8 %; $p \leq 0,001$). Zu T2 berichteten signifikant mehr Patienten der Interventionsgruppe von Gesprächen mit den behandelnden Onkologen über Versorgungswünsche am Lebensende (30,3 % vs. 14,5 %; $p = 0,004$).

Schlussfolgerung der Autoren Bei Patienten mit nichtheilbaren Krebserkrankungen verbessert die Frühintegration der spezialisierten Palliativversorgung die Lebensqualität und weitere Outcome-Kriterien mit relevanten Unterschieden bei beiden Tumorentitäten. Die Frühintegration der spezialisierten Palliativmedizin ist erfolgreich, wenn die Bedürfnisse der verschiedenen Patientengruppen differenziert berücksichtigt werden.

Originalpublikation Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF et al (2017) Effects of early integrated palliative care in patients with lung and GI cancer: a randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 10(35):834–841. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5046>

✉ Prof. Dr. med. Birgitt van Oorschot
Oorschot_b@ukw.de

¹ Interdisziplinäres Zentrum für Palliativmedizin, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Str. 2, D20, 97080 Würzburg, Deutschland

Kommentar

Nach der Landmark-Studie von Jennifer Temel über die Bedeutung der frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung der Patienten mit primär metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs [9] fokussierte diese Folgestudie auf nichtheilbare Patienten mit unterschiedlichen Tumorentitäten. Die Ergebnisse der „Temel-Studie“ wurden durch eine

weitere kanadische Studie [7, 10] bestätigt. Mit inzwischen drei Reviews ist die Evidenz aufgearbeitet [1, 3, 8]. In der hier vorgestellten Studie sind erstmals auch positive Auswirkungen der palliativmedizinischen Mitbetreuung auf die Kommunikation mit den Onkologen über die gewünschte Versorgung am Lebensende aufgezeigt. Für uns in Deutschland sind, insbesondere für die Radioonkologie, folgende Aspekte von Bedeutung:

- Die frühzeitige Integration palliativmedizinischer Ansätze in die onkologische Versorgung von nichtheilbaren Krebspatienten wird sowohl in den ASCO-Guidelines [4] als auch in der S3-Leitlinie Palliativmedizin der Deutschen Krebsgesellschaft und AWMF empfohlen [2]. Die 2016 aktualisierten ASCO-Guidelines raten zur systematischen Einbeziehung multiprofessioneller spezialisierter Palliativteams bei allen Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die bedarfsorientierte, stadienunabhängige Einbeziehung der palliativmedizinischen Spezialisten. Patienten mit niedrigem oder mittlerem Palliativbedarf sollen in der allgemeinen Palliativversorgung (APV) durch Hausärzte, internistische Onkologen oder allgemeine Krankenhausstationen versorgt werden. Bei ausgeprägten und/oder komplexen Symptomen und Belastungen soll die spezialisierte Palliativmedizin einbezogen werden. Dazu wurde ein Behandlungspfad für Patienten und Angehörige vorgelegt ([2], Kapitel „Versorgungsstrukturen“, Abb. 3). In der hier vorgestellten US-amerikanischen Studie hatten alle Patienten der Interventionsgruppe regelmäßig Kontakt mit einem spezialisierten Palliativteam oder einer Palliativambulanz. Dies entspricht im deutschen Kontext den palliativmedizinischen Diensten (PMD, Mitbetreuung stationärer Patienten), der ärztlich zu verordnenden spezialisierten ambulanten Palliativversorgung (SAPV) oder den Palliativambulanzen, die in Deutschland bisher nur an wenigen Standorten etabliert sind. Da die SAPV nicht überall – zumeist aus Kapazitätsgründen – auch parallel zur onkologischen Therapie tätig ist, sind neben den Palliativstationen insbesondere Palliativambulanzen für die zumeist ambulant behandelten radioonkologischen Patienten wertvolle Anlaufstellen.
- In der vorgestellten Studie bleibt die Definition der „Nichtheilbarkeit“ unklar – angesichts der sich weiterentwickelnden Therapieoptionen eine zunehmend schwierige Frage. Mit ihr beschäftigt sich aktuell auch eine gemeinsame Arbeitsgruppe der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. Die von der Strahlenschutzverordnung geforderte schriftliche Fixierung der Therapieintention erleichtert in der Radioonkologie die Identifikation nichtheilbarer Krebspatienten. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten, die mit palliativer Zielsetzung eine Strahlentherapie erhalten, zu der Gruppe der nichtheilbaren Krebspatienten gehören, die potenziell auch von der spezialisierten Palliativmedizin profitieren würden. Die vorgelegte Studie zeigt auch, dass nicht alle Entitäten gleichermaßen von einer intensivierten spezialisierten palliativmedizinischen Mitbetreuung profitieren. Insofern bestätigt die Studie die bedarfsorientierte – und nicht generell eine stadienbezogene – Zuweisung zur spezialisierten Palliativmedizin. Es wäre wichtig, Radioonkologen so zu unterstützen und zu qualifizieren, dass sie palliativmedizinischen Unterstützungsbedarf erkennen, Basiskompetenzen der Palliativversorgung anwenden und Patienten mit komplexen Symptomen und Belastungen niedrigschwellig der spezialisierten Palliativversorgung zuweisen können.
- Im Rahmen der Qualitätssicherung von Cancer Care Ontario wird mit der Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS) die Symptombelastung von palliativ bestrahlten Patienten mit Knochen- und Hirnmetastasen dokumentiert [5]. Neben dem Unterstützungsbedarf wird auch die symptomlindernde Wirkung der Strahlentherapie evident. Eine aktuelle Publikation der Würzburger Arbeitsgruppe bestätigt die Anwendbarkeit des ESAS in der Routine und bestätigt gleichzeitig die hohe Symptombelastung der palliativ bestrahlten Patienten. In der Vollerhebung über einen definierten Zeitraum zeigte sich darüber hinaus auch eine relevante Symptombelastung der Kurativpatienten [6]. Die Konsentierung von Instrumenten zur Erfassung von Symptomen und Nebenwirkungen sowohl therapiebegleitend als auch in der Nachsorge radioonkologischer Patienten sowie ein Konzept für die Umsetzung in die Routine ist eine zukünftige arbeitsgruppenübergreifende Herausforderung.
- In der hier vorgestellten Studie wurden erstmals auch die Auswirkungen der frühen palliativmedizinischen Mitbetreuung auf die Patientengespräche über Präferenzen am Lebensende mit den Onkologen untersucht. Ähnlich wie bei den Überlegungen über die Gründe für das längere Überleben der Interventionspatienten in der „Temel-Studie“ kann vermutet werden, dass die (spezialisierte) Palliativmedizin als „Plan B“ dazu beiträgt, dass mehr Patienten die eigene limitierte Prognose realisieren und sich in Entscheidungs- und Einwilligungsprozesse einbeziehen. Dies wiederum legt nahe, die Zweigleisigkeit von onkologischer Versorgung und spezialisierter Palliativversorgung als synergistische Strategien weiterzuentwickeln.

Fazit

Die hier kommentierte Arbeit belegt erneut die Sinnhaftigkeit einer bedarfsorientierten frühen Mitbetreuung nichtheilbarer Krebspatienten durch eine spezialisierte Palliativmedizin und schließt damit an die S3-Leitlinie Palliativmedizin der AWMF und der Deutschen Krebsgesellschaft an. Die Radioonkologie muss die allgemeine Palliativversorgung nachhaltig in ihrem Fach verankern und Strukturen schaffen, die den Patienten mit komplexen Symptomen und Bedürfnissen den Zugang zur spezialisierten Palliativversorgung öffnen.

Birgitt van Oorschot, Würzburg

Interessenkonflikt B. van Oorschot gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Dalgaard KM, Bergenholtz H, Nielsen ME, Timm H (2014) Early integration of palliative care in hospitals: a systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care* 12(6):495–513. <https://doi.org/10.1017/S1478951513001338>
2. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2015) Leitlinienprogramm Onkologie, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.0, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>. Zugegriffen: 28. Aug. 2017
3. El-Jawahri A, Greer JA, Temel JS (2011) Does palliative care improve outcomes for patients with incurable illness? A review of the evidence. *J Support Oncol* 9(3):87–94
4. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, Finn JJ, Paice JA, Peppercorn JM, Phillips T, Stovall EL, Zimmermann C, Smith TJ (2017) Integration of palliative care into standard oncology care: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 35(1):96–112
5. Khan L, Kwong J, Nguyen J, Chow E, Zhang L, Culleton S, Zeng L, Jon F, Tsao M, Barnes E, Danjoux C, Sahgal A, Holden L (2012) Comparing baseline symptom severity and demographics over two time periods in an outpatient palliative radiotherapy clinic. *Support Care Cancer* 20(3):549–555. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1120-1>
6. Körner P, Ehrmann K, Hartmannsgruber J, Metz M, Steigerwald S, Flentje M, van Oorschot B (2017) Patient-reported symptoms during radiotherapy: clinically relevant symptom burden in patients treated with palliative and curative intent. *Strahlenther Onkol* 193(7):570–577. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1146-5>
7. McDonald J, Swami N, Hannon B, Lo C, Pope A, Oza A, Leigh N, Krzyzanowska MK, Rodin G, Le LW, Zimmermann C (2017) Impact of early palliative care on caregivers of patients with advanced cancer: cluster randomised trial. *Ann Oncol* 28(1):163–168
8. Rocque GB, Cleary JF (2013) Palliative care reduces morbidity and mortality in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 10(2):80–89. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.211>
9. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ (2019) Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(8):733–742. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000678>
10. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leigh N, Oza A, Moore M, Rydall A, Rodin G, Tannock I, Donner A, Lo C (2014) Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 383(9930):1721–1730



Langzeitergebnisse der adjuvanten im Vergleich zur Early-Salvage-Bestrahlung beim pT3N0-Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie

R. M. Hermann¹ · H. Christiansen²

Online publiziert: 20. Dezember 2017
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2017

Fragestellung Die optimale postoperative Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, aber noch nodal-negativen Prostatakarzinomen ist derzeit nicht geklärt. Neben der „sofortigen“ adjuvanten Bestrahlung (aRT) der ehemaligen Prostataloge (eingeleitet nach Rehabilitation des Blasenschlusses, bei einem postoperativen Wert des prostata-spezifischen Antigens [PSA] im Nullbereich) kann auch die engmaschige PSA-Nachsorge mit einer bei Anstieg der Werte ($\leq 0,5$ ng/ml) frühzeitig eingeleiteten „Rettungsbestrahlung“ (Early-Salvage-Bestrahlung, esRT) gut begründet werden. Da bislang noch keine Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zu dieser Frage vorliegen, sollten durch eine möglichst groß angelegte retrospektive Studie beide Konzepte miteinander verglichen werden.

Patienten und Methodik Retrospektiv wurden in 7 europäischen Zentren 510 Patienten identifiziert, die zwischen 1996 und 2009 wegen eines pT3pN0-Prostatakarzinoms radikal operiert worden waren und postoperativ keinen messbaren PSA-Wert mehr aufwiesen. Dieses Kollektiv wurde stratifiziert zwischen aRT und esRT. In der esRT-Gruppe war die Salvage-Bestrahlung bei PSA-Werten unterhalb 0,5 ng/ml eingeleitet worden. Endpunkte waren das metastasenfremie Überleben und das Gesamtüberleben. Um eine

etwaige Ungleichverteilung der Risikofaktoren zu berücksichtigen, wurden das pT-Stadium, der Gleason-Score, der Resektionsstatus und das Jahr der Operation einbezogen. Die Bestrahlung erfolgte in der aRT-Gruppe mit im Durchschnitt 60 Gy (Spanne 60–65 Gy) normofraktioniert, in der esRT-Gruppe mit 67 Gy (Spanne 66–67 Gy), jeweils nach 2-D- und 3-D-Planung.

Ergebnisse Innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate hatten 243 Patienten eine aRT erhalten. Insgesamt 267 wurden nachbeobachtet; im weiteren Verlauf (im Mittel nach 25 Monaten) mussten 141 mit einer esRT behandelt werden. Die Risikofaktoren waren zwischen beiden Gruppen ähnlich verteilt (bis auf signifikante Unterschiede in der Rate an R1-Resektionen: 74 % mit aRT vs. 52 % mit esRT). Mit einer mittleren Nachbeobachtung von 94 Monaten in Gruppe 1 und 92 Monaten in Gruppe 2 fanden sich keine signifikanten Unterschiede im metastasenfremie Überleben (92 % vs. 91 %; $p = 0,9$) oder im Gesamtüberleben 8 Jahre nach Operation (89 % vs. 92 %; $p = 0,9$). Auch die detaillierte Analyse verschiedener Risikofaktoren hinsichtlich Tumorkontrolle und Überleben zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden therapeutischen Vorgehensweisen. Selbst bei einer R1-Resektion war kein Vorteil für eine aRT ableitbar; weder waren positive Schnittränder mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert, noch zeigte sich nach R1-Resektion und einer esRT-Strategie eine signifikante Verkürzung des medianen Intervalls zwischen Operation und Einleitung einer Bestrahlung (29 Monate bei R0 vs. 23 Monate bei R1; $p = 0,7$).

Originalpublikation Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA et al (2017) Long-term impact of adjuvant versus early salvage radiation therapy in pT3N0 prostate cancer patients treated with radical prostatectomy: results from a multi-institutional series. *Eur Urol* 71:886–893

✉ Prof. Dr. med. R. M. Hermann
hermann@strahlentherapie-westerstede.com

Prof. Dr. med. H. Christiansen
Christiansen.Hans@mh-hannover.de

¹ Zentrum für Strahlentherapie,
Mozartstr. 30, 26655 Westerstede, Deutschland

² Klinik für Strahlentherapie und Spezielle
Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover,
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland

Schlussfolgerung der Autoren Die Ergebnisse scheinen die Sicherheit einer engmaschigen PSA-Kontrolle nach einer Prostatektomie mit Risikofaktoren zu bestätigen, wenn eine frühzeitige esRT beim biochemischen Rezidiv erfolgt. Hinsichtlich des metastasenfremie Überlebens und des Gesamtüberlebens zeigten sich keine Vorteile für die aRT. Dadurch kann substanziiell eine Überbehandlung mit entsprechender Morbidität vermieden werden. Aufgrund der begrenz-

ten Zahl der analysierten Patienten und des retrospektiven Untersuchungsdesigns müssen diese Ergebnisse aber noch durch prospektiv randomisierte Studien abgesichert werden.

Kommentar

Die optimale postoperative Behandlungsstrategie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarcinomen ist derzeit noch nicht entschieden. Die zu dieser Frage verfügbaren prospektiven Studien verglichen – bei jeweils unterschiedlichen Einschlusskriterien – die aRT mit 60–64 Gy im ehemaligen Prostatabett mit Beobachtung und Salvage-Bestrahlung erst im Falle des Rezidivs [1–3]. Diese esRT war in den Studienprotokollen nicht explizit vorgesehen, geschweige denn definiert.

Die biochemische Kontrolle wurde in allen drei Studien durch die aRT signifikant gesteigert, die lokale Kontrolle ebenso, wenn dieser Endpunkt ausgewertet wurde [1, 3]. Das Gesamtüberleben wurde allerdings durch die aRT nicht verbessert. Zwar hatte die SWOG 8794 zunächst einen Vorteil für die aRT berichtet [3], doch führten spätere Analysen dieses Ergebnis auf eine Ungleichverteilung der Komorbidität in den beiden Studienarmen zurück [4]. Das Metastasierungsrisiko war – als primärer Endpunkt dieser Studie – in der SWOG-Studie halbiert, doch wurde dieser Befund weder in der EORTC 2291 noch in der ARO96-02 bestätigt (die allerdings auch nicht auf diesen Endpunkt ausgelegt waren). Insofern ist dieses Ergebnis nicht abgesichert.

Innerhalb von 10 Jahren nach Prostatektomie erlebten 30–50 % der Patienten in den Beobachtungsarmen der drei zitierten Studien keinen biochemischen Rückfall. Um das Risiko einer „Überbehandlung“ durch die aRT (mit entsprechend vermeidbarer radiogener Toxizität) zu reduzieren, wurde versucht, Risikogruppen zu identifizieren, die besonders von einer aRT profitieren könnten. Dabei zeigte sich in allen Analysen zwar eine deutliche Verbesserung der biochemischen Kontrolle nach R1-Resektion, aber bezüglich anderer Risikofaktoren (z. B. Samenbaseninfiltration) waren die Ergebnisse uneinheitlich. Deshalb hat in der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarcinom die adjuvante Radiotherapie nach R1-Resektion von pT3pN0-Karcinomen mit der Formulierung „soll“ eine „starke“ Empfehlung erhalten, nach R0-Resektion (auch bei anderen Risikofaktoren) jedoch nur eine geringere („sollte“) und bei R1-resezierten pT2-Tumoren nur eine „offene“ Empfehlung („kann“; [5]). Als Alternative zur aRT „soll“ den Patienten jedoch immer die esRT angeboten werden. Dabei wird die Effektivität der esRT bislang nur aus großen retrospektiven Serien extrapoliert.

Bezogen auf den Endpunkt „biochemische Tumorkontrolle“ scheinen verschiedene onkologische und therapeutische Charakteristika mit einer erfolgreichen Therapie asso-

ziiert zu sein, z. B. ein initiales Niedrigrisikokarcinom, ein Intervall von >3 Jahre bis zum PSA-Rezidiv oder eine PSA-Verdoppelungszeit von >12 Monate im postoperativen Verlauf. Die Therapieergebnisse sind ebenfalls abhängig von der erreichten Strahlendosis in der ehemaligen Prostataloge (ca. 2 % pro zusätzlichem Gy) und vom PSA-Wert vor der esRT [6, 7]. Dabei scheint eine Erhöhung um 0,1 ng/ml die biochemische Tumorkontrolle um ca. 2,5 % zu verringern [6, 7]. Entsprechend sollte die esRT möglichst frühzeitig eingesetzt werden: nach der S3-Leitlinie bei <0,5 ng/ml, nach King et al. auch schon bei <0,2 ng/ml [6]. In diesem Zusammenhang scheinen die mittlerweile flächendeckend eingesetzten ultrasensitiven PSA-Tests neue Optionen zu bieten: Bei Hochrisikopatienten könnte bereits ein einmaliger postoperativer Anstieg $\geq 0,03$ ng/ml sehr sicher ein späteres biochemisches Rezidiv vorhersagen und damit eine noch frühere esRT ermöglichen [8]. Auch eine aktuelle deutsche retrospektive Analyse scheint klinisch einen Benefit durch eine sehr frühe Salvage-Bestrahlung („very early salvage RT“, vesRT) zu belegen [9]. Auf der einen Seite stieg ein postoperativer PSA-Wert von 0,1 ng/ml bei fast allen beobachteten Patienten auf >0,2 ng/ml, auf der anderen Seite war in einer anderen Kohorte die biochemische Kontrolle nach einer vesRT (<0,2 ng/ml) höher als nach einer esRT mit 0,2–0,49 ng/ml.

Retrospektive Vergleiche zwischen aRT und esRT zeigten bislang keine Unterschiede in der biochemischen Kontrolle [10]. Onkologisch relevanter sind allerdings die in der kommentierten Studie gewählten Endpunkte „metastasenfreies Überleben“ und „Gesamtüberleben“, insbesondere in Hinblick auf die oben zitierten Ergebnisse der SWOG 8794. Hierbei wurden nun auch keine Unterschiede gezeigt. Leider macht die hier kommentierte Studie keine Aussage zur Inzidenz von Lokalrezidiven im weiteren Verlauf. Diese traten in den gegen alleinige Beobachtung randomisierten Studien seltener auf [1, 3].

Aus methodischen Gründen verändern die Ergebnisse der hier von uns kommentierten retrospektiven Untersuchung nicht die oben zitierten Leitlinienempfehlungen, indem sie ein Primat der esRT auch für Risikopatienten postulieren. Dazu müssen die Ergebnisse der aktuell zwischen aRT und esRT randomisierenden großen Studien abgewartet werden. TROG 08.03 RAVES (Radiotherapy – Adjuvant Versus Early Salvage; [11]) und eine Teilstudie der MRC-RADICALS (Radiotherapy and Androgen Deprivation in Combination After Local Surgery; [12]) untersuchen dabei den Stellenwert der alleinigen Radiotherapie als aRT vs. esRT, eine weitere Teilstudie der MRC-RADICALS, die GETUG-17 [13] und die EORTC 22043-30041 [14] auch den Stellenwert einer antihormonellen Therapie in diesem Setting.

Fazit

- Eine aRT der Prostataloge verbessert bei Risikohistologie nach Prostatektomie nodal-negativer Karzinome das biochemisch rezidivfreie Überleben, insbesondere bei pT3R1.
- Als therapeutische Alternative muss den Patienten eine esRT angeboten werden, ohne dass derzeit randomisierte Daten zum Vergleich zwischen aRT und esRT verfügbar wären. Retrospektive Serien legen eine Äquieffektivität nahe.
- Vorteil einer esRT ist die Vermeidung von „Überbehandlungen“ bei Patienten, die bereits durch die Prostatektomie allein kuriert sind.
- Ob eine vesRT bei PSA-Werten um 0,1 ng/ml den Patienten zusätzlich nützt, ist bisher nicht gesichert.

*Robert Michael Hermann, Westerstede, und
Hans Christiansen, Hannover*

Interessenkonflikt R. M. Hermann und H. Christiansen geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bolla M, Van Poppel H, Tombal B et al (2012) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 380:2018–2027
2. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D et al (2014) Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 66:243–250
3. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al (2009) Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 181:956–962
4. Zakeri K, Rose BS, Gulaya S et al (2013) Competing event risk stratification may improve the design and efficiency of clinical trials: secondary analysis of SWOG 8794. *Contemp Clin Trials* 34:74–79
5. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 4.0 – Dezember 2016. AWMF-Registrierungsnummer 043/022OL <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=58&type=0>. Zugegriffen: 12.12.2017
6. King CR (2012) The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84:104–111
7. Ohri N, Dicker AP, Trabulsi EJ et al (2012) Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling. *Eur J Cancer* 48:837–844
8. Kang JJ, Reiter RE, Steinberg ML et al (2015) Ultrasensitive prostate specific antigen after prostatectomy reliably identifies patients requiring postoperative radiotherapy. *J Urol* 193:1532–1538
9. Budäus L, Schiffmann J, Graefen M, Huland H, Tennstedt P, Siegmann A, Böhmer D, Budach V, Bartkowiak D, Wiegel T (2017) Defining biochemical recurrence after radical prostatectomy and timing of early salvage radiotherapy: informing the debate. *Strahlenther Onkol*. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1140-y>
10. 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* 62:472–487
11. U.S. National Library of Medicine (2009) clinicaltrials.gov. TROG 08.03 RAVES: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652>. Zugegriffen: 12.12.2017
12. U.S. National Library of Medicine (2007) clinicaltrials.gov. RADICALS: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541047>. Zugegriffen: 12.12.2017
13. U.S. National Library of Medicine (2008) clinicaltrials.gov. GETUG-17: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667069>. Zugegriffen: 12.12.2017
14. U.S. National Library of Medicine (2017) clinicaltrials.gov. EORTC 22043-30041: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949962>. Zugegriffen: 12.12.2017

Hier steht eine Anzeige.

