



Einfluss der Behandlungcompliance auf den Erfolg der Radiochemotherapie des Analkarzinoms

Daniel Martin¹ · Claus Rödel¹ · Emmanouil Fokas¹

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Ziel der Arbeit Die simultane Radiochemotherapie (RCT) gilt als Standardtherapie für Patienten mit Analkarzinom, ist allerdings auch mit nicht unerheblichen Nebenwirkungen assoziiert, die u. U. eine Unterbrechung bzw. einen vorzeitigen Abbruch der RCT erfordern und dadurch die Prognose der Patienten potenziell verschlechtern. Die Autoren der hier kommentierten Arbeit untersuchten an einem großen, populationsbezogenen Patientenkollektiv die Häufigkeit von Unterbrechungen/Abbruch der RCT und deren Bedeutung für die Tumorkontrolle. Außerdem sollten Faktoren identifiziert werden, die mit einer verminderten Compliance assoziiert sind.

Patienten und Methoden In der Ontario Cancer Registry wurden zwischen 2007 und 2015 insgesamt 1125 Patienten mit Analkarzinom identifiziert, welche eine Standard-RCT in kurativer Intention erhielten. Als Unterbrechung wurde eine Therapiepause von mehr als 7 Tagen gewertet. Die Radiotherapie galt als nichtkomplett, wenn als Gesamtdosis nicht zumindest 45 Gy erreicht wurden; als vollständig durchgeführte simultane Chemotherapie galten zwei Gaben von 5-Fluorouracil im Mindestabstand von 2 Wochen und zumindest eine Gabe von Mitomycin oder Cisplatin. In einer multivariablen Analyse wurden das Alter, das Geschlecht, die Komorbidität, der sozioökonomische Status, der HIV-Status sowie das Tumorstadium adjustiert.

Ergebnisse Behandlungsunterbrechungen gab es bei 262 (23 %) der 1125 Patienten. Bei 199 (18 %) Patienten wurde nur eine Gesamtdosis von <45 Gy erreicht, und 280 (25 %) erhielten keine vollständige simultane Chemotherapie. Patienten mit höherem Komorbiditätsscore („risk ratio“ [RR] 1,54; 95 %-CI 1,03–2,310) und solche im Alter von über 70 Jahren wiesen im Vergleich zu solchen von <50 Jahren (RR 0,60; 95 %-CI 0,25–0,70) eine signifikant niedrigere Wahrscheinlichkeit auf, die RCT komplett zu erhalten. Die inkomplette Durchführung der RCT, nicht aber die Unterbrechung von >7 Tagen war mit einem signifikant höheren Risiko für eine erforderliche abdominoperinealen Exstirpation sowie einem schlechteren krankheitsspezifischen und Gesamtüberleben assoziiert.

Schlussfolgerung der Autoren Da ein nicht unerheblicher Anteil an Patienten keine komplette RCT erhalten kann, sind Initiativen zur Verbesserung der Qualität der Behandlungsdurchführung notwendig.

Kommentar

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung eines großen Patientenkollektivs mit Analkarzinom, basierend auf dem Krebsregister von Ontario. Die Patienten rekrutierten sich aus 16 Kliniken. Auffällig ist, dass fast ein Viertel (23 %) der Patienten Behandlungsunterbrechungen von mehr als 7 Tagen aufwies und dass die Schwankungsbreite zwischen den beteiligten Kliniken diesbezüglich von 9 bis 55 % reichte. Die sowieso schon relativ niedrige Gesamtdosis von 45 Gy als Kriterium für die „Vollständigkeit“ der RT erreichten im Gesamtkollektiv nur 82 % der Patienten, erneut mit Schwankungen zwischen 66 und 93 % je nach Klinik.

Dass ältere Patienten (>70 Jahre) und solche mit mehr Komorbiditäten eine niedrigere Wahrscheinlichkeit hatten, die komplette RCT zu erhalten, ist wenig überraschend. Interessanterweise bestätigt diese Arbeit aber erneut, dass eine HIV-Erkrankung nicht mit Unterbrechungen oder in-

Originalpublikation Raphael MJ, Ko G, Booth CM et al (2020) Factors Associated With Chemoradiation Therapy Interruption and Noncompletion Among Patients With Squamous Cell Anal Carcinoma. *JAMA Oncol.* <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0809>

✉ Dr. med. Daniel Martin
daniel.martin@kgu.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Deutschland

kompletter RCT assoziiert ist und daher die Standard-RCT bei HIV-Patienten mit Analkarzinom gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien ohne Einschränkung und ohne Dosiskompromisse empfohlen wird [1]. Interessant wäre gewesen, ob die Rate an Therapieunterbrechungen und -abbrüchen auch mit der jährlichen Patientenzahl pro Zentrum assoziiert ist. Ein solcher Zusammenhang wurde bereits in einer Untersuchung der amerikanischen National Cancer Database gezeigt [2], und dient als Hinweis auf den prognostischen Wert von ärztlicher Erfahrung. Weitere Gründe für die kompromittierte RCT können aufgrund der Registerdaten leider nicht genannt werden.

Aus strahlenbiologischen Erwägungen ist die Unterbrechung einer Strahlentherapie wegen des bekannten Phänomens der „akzelerierten Repopulierung“ [3, 4] potenziell nachteilig. Dies konnte für die RCT des Analkarzinoms bei Patienten der RTOG-87-04- und RTOG-98-11-Studien gezeigt werden: Eine verlängerte Gesamtbehandlungszeit war mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert [5]. Unklar ist allerdings, warum in der hier diskutierten Arbeit kein Einfluss von Therapieunterbrechungen und einer damit verbundenen Verlängerung der Behandlungszeit auf die onkologischen Endpunkte gezeigt wurde. Es ist deshalb zu mutmaßen, dass das Nichterreichen der Zieldosen zunächst der Therapieunterbrechung geschuldet war, die schließlich nicht in einem Wiederaufnehmen der Therapie mündete. Demnach kann man davon ausgehen, dass die Patienten mit Unterbrechungen trotz Pause(n) eher eine ausreichende Bestrahlungsdosis und Chemotherapieerhaltung hatten, was auch als signifikanter Einflussfaktor in der sekundären Auswertung der RTOG-Studie gezeigt wurde.

Fazit

Supportive Maßnahmen sind integraler Bestandteil der Behandlung von Krebspatienten [6]. Die hier kommentierte Arbeit unterstreicht dies erneut und verlangt ein engmaschiges Monitoring, damit die Notwendigkeit einer supportiven Therapie erkannt und frühzeitig eingeleitet werden kann, beispielsweise für Patienten, die wegen Analkarzinom und sicher einer Vielzahl weiterer Tumorentitäten eine RCT erhalten. Die sogenannte „precision oncology“ mit ihrem Fokus auf eine zielgerichtete Therapie ist in Richtung einer

„precision delivery“ mit Fokus auf eine adäquate Therapie zu erweitern.

*Daniel Martin, Claus Rödel und
Emmanouil Fokas, Frankfurt/M.*

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt D. Martin, C. Rödel und E. Fokas geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Al-Hawary MM, Arain MA, Cooper HS (2019) NCCN Guideline Anal Cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf. Zugegriffen: 26. Sept. 2019
2. Amini A, Jones BL, Ghosh D et al (2017) Impact of facility volume on outcomes in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 123:228–236
3. Kim JJ, Tannock IF (2005) Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 5:516–525
4. Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B (1988) The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27:131–146
5. Ben-Josef E, Moughan J, Ajani JA et al (2010) Impact of overall treatment time on survival and local control in patients with anal cancer: a pooled data analysis of Radiation Therapy Oncology Group trials 87-04 and 98-11. *J Clin Oncol* 28:5061–5066
6. Leitlinienprogramm Onkologie (2020) Supportive Therapie. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/supportive-therapie/>. Zugegriffen: 29. Apr. 2020



Vielversprechende Langzeitergebnisse zum Einsatz von Anastrozol zur Prävention von Brustkrebs bei postmenopausalen Hochrisikopatientinnen

Josephin Trabitzsch¹ · Hendrik Schenke¹

Online publiziert: 23. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Ziel der Arbeit Nachdem für selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), wie Tamoxifen, bereits eine signifikante Langzeitwirkung in der Brustkrebsprävention bei Frauen mit einem hohen Risiko für Brustkrebserkrankungen nachgewiesen werden konnte [1], wurde in der IBIS-II-Studie die präventive Wirkung des Aromataseinhibitors (AI) Anastrozol bei postmenopausalen Risikopatientinnen untersucht. Erste Ergebnisse aus dem Jahr 2014 hatten eine Abnahme der Gesamtinzidenz von Brustkrebserkrankungen um 53 % in den ersten fünf Jahren nach Therapiebeginn gezeigt [2]. Die aktuelle Publikation ist ein Update der Studie mit längerem Follow-up.

Patientinnen und Methoden Bei der IBIS-II-Studie handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelt verblindete und placebokontrollierte Interventionsstudie. Es wurden 3851 postmenopausale Frauen im Alter von 40 bis 70 Jahren mit einem mindestens 1,5-fach erhöhten Brustkrebsrisiko eingeschlossen. Die Interventionsgruppe erhielt fünf Jahre lang täglich 1 mg Anastrozol. Primärer Endpunkt war die histopathologisch bestätigte Brustkrebsdiagnose im Verlauf. Als sekundäre Endpunkte galten sonstige Krebserkrankungen sowie ernste unerwünschte Reaktionen (Knochenfrakturen, Myokardinfarkte, tiefe Venenthrombosen, Lungenembolie, transiente ischämische Attacken, Schlaganfälle) und Tod. Nach Therapieabschluss wurden jährlich die Daten zu den Endpunkten erhoben. Weniger

ernste Nebenwirkungen wurden nicht weiter berücksichtigt. Zur Analyse der Endpunkte wurden Hazard Ratios basierend auf dem Cox-Regressionsmodell mit korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervallen sowie eine Überlebenszeitanalyse nach Kaplan und Meier durchgeführt.

Ergebnisse Nach einem medianen Follow-up von 131 Monaten konnte eine Reduktion des Auftretens von Brustkrebs um 49 % (HR 0,51, 95 %-KI 0,39–0,66, $p < 0,0001$) nachgewiesen werden. Die Reduktion betrug in den ersten fünf Jahren des Follow-ups 61 % (HR 0,39, 95 %-KI 0,27–0,58, $p < 0,0001$), in den darauffolgenden Jahren 37 % (HR 0,64, KI 0,45–0,91, $p = 0,014$) und von Östrogenrezeptor-positiven invasiven Karzinomen 54 %. Bezüglich ernster unerwünschter Ereignisse wurden in den beiden Kohorten keine Unterschiede festgestellt. Insgesamt starben während des Follow-ups 69 Patientinnen der Interventionsgruppe und 70 Patientinnen der Placebogruppe. Da hiervon in der Interventionsgruppe nur 3 bzw. in der Anastrozolgruppe nur 2 Patientinnen an Brustkrebs verstarben, konnte bezüglich einer Letalitätssenkung durch den AI kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung der Autoren Der in der ersten Publikation der Studie festgestellte Rückgang an Brustkrebserkrankungen durch Anastrozol hält auch nach mehr als 5 Jahren an. Die präventive Anastrozoleinnahme senkt also auch langfristig bei Frauen mit einem hohen Brustkrebsrisiko dieses Risiko nachhaltig, wobei die Nebenwirkungen geringer als diejenigen von Tamoxifen sind.

Originalpublikation Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Cawthorn S, Mansel RE et al (2020) Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II). Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet* 395(10218):117–122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32955-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32955-1)

✉ Cand. med. Josephin Trabitzsch
j.trabitzsch@posteo.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

Kommentar

Brustkrebs ist die weltweit häufigste Krebserkrankung bei Frauen mit mehr als 2 Mio. Neuerkrankungen im Jahr, z.B. 2018 [3]. Während die medikamentöse Prävention bei Hochrisikopatientinnen in den USA und in Großbri-

tannien bereits Einzug in offizielle Therapieempfehlungen gefunden hat [4, 5], spielt sie in Deutschland bislang noch keine Rolle. Dabei wurde ein protektiver Effekt sowohl von Tamoxifen als auch von Aromataseinhibitoren längst beschrieben [6]. In einer Studie mit dem AI Exemestan wurden über einen Zeitraum von 5 Jahren ähnliche Ergebnisse wie hier mit Anastrozol erreicht [7].

Die Langzeitwirkung des Carry-over-Effekts einer präventiven Brustkrebstherapie wurde bislang lediglich für den selektiven Östrogenrezeptormodulator Tamoxifen untersucht [1]. Mit Tamoxifen wurde die Gesamtinzidenz von Brustkrebskrankungen über 20 Jahre um gleichbleibend etwa 29% gesenkt. Die jetzt in der IBIS-II-Studie durch Anastrozol bewirkte Reduktion des Auftretens um 49% übertrifft somit die Ergebnisse mit Tamoxifen deutlich. Die NNT von Anastrozol in den ersten 12 Jahren nach Therapieabschluss schätzen die Autoren auf 29, während die von Tamoxifen bei 58 lag.

Während im Rahmen der Tamoxifenprophylaxe eine erhöhte Zahl an Karzinomen des Endometriums und auch thromboembolischen Ereignissen registriert wurde [1], konnten bei der Behandlung mit Anastrozol keine ernsten unerwünschten Reaktionen beobachtet werden. Dennoch darf man die während der Therapie signifikant erhöhten Risiken an muskuloskeletalen und vasomotorischen Beschwerden sowie an denen des „trockenen Auges“ und des arteriellen Hypertonus [2] bei der Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht außer Acht lassen.

Die potenzielle Toxizität wiegt besonders schwer, da weiterhin keine Daten zur Mortalitätsenkung durch den Aromataseinhibitor vorliegen. Somit konnte auch die bereits 2014 geäußerte kritische Vermutung nicht entkräftet werden, es würde im Rahmen der Studie zu einer Überdiagnose und Überbehandlung von insbesondere hormonsensitiven, per Mammographie diagnostizierbaren Krebserkrankungen mit guter Prognose kommen [8].

Fazit

- Der Verdienst der Studie ist es, erstmals Langzeitergebnisse zum präventiven Einsatz von AI bei postmenopausalen Frauen der Brustkrebshochrisikogruppe zu liefern. Der Rückgang der Brustkrebsinzidenz ist auch >5 Jahre nach Absetzen des Medikaments noch immer signifikant und bedeutsam.
- Aufgrund der besseren Wirksamkeit und wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils scheint Anastrozol bei der Anwendung der pharmakologischen Prophylaxe von Brustkrebs bei postmenopausalen Hochrisikopatientinnen dem Tamoxifen überlegen zu sein.

- Für eine uneingeschränkte Empfehlung sind zunächst noch Langzeitdaten zur Letalität abzuwarten.

Josephin Trabitzzsch und Hendrik Schenke, Kiel

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J. Trabitzzsch und H. Schenke geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S et al (2015) Tamoxifen for prevention of breast cancer. Extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. *Lancet Oncol* 16:67–75. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71171-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71171-4)
2. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF et al (2014) Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II). An international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 383:1041–1048. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62292-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62292-8)
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2018) Global cancer statistics 2018. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
4. NICE (2013) Familial breast cancer. Classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer
5. Owens DK, Davidson KW, Krist AH et al (2019) Medication use to reduce risk of breast cancer. US preventive services task force recommendation statement. *JAMA* 322:857–867. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.11885>
6. Cuzick J, Sestak I, Baum M et al (2010) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer. 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 11:1135–1141. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70257-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70257-6)
7. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE et al (2011) Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med* 364:2381–2391. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103507>
8. Cameron DA (2014) Breast cancer chemoprevention. Little progress in practice? *Lancet* 383:1018–1020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62555-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62555-6)



Die Herzmortalität nach Strahlentherapie, Chemotherapie und endokriner Therapie des Mammakarzinoms

Marciana-Nona Duma¹

Online publiziert: 19. Juni 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund Vergleiche der Dosisverteilungen bei der Radiotherapie (RT) von links- und rechtsseitigen Mammakarzinomen können die Effekte einer höheren im Vergleich zu einer niedrigeren kardialen Dosis aufzeigen.

Patienten und Methodik Die kardiale Letalität wurde anhand individueller Patientendaten von 1.934.248 Frauen mit Brustkrebs in 22 Ländern analysiert. Das mediane Jahr der Erstdiagnose (ED) war 1996 und der Interquartilsbereich war 1987–2002. Insgesamt wurden 1.018.505 Frauen bestrahlt, 223.077 chemotherapeutisch behandelt und 317.619 erhielten eine endokrine Therapie. 55.264 Patientinnen starben an einer Herzerkrankung. Die Analysen wurden stratifiziert nach Zeit seit der ED, Alter bei der ED, Kalenderjahr der ED und Nationalität.

Ergebnisse Bei allen drei Behandlungsmodalitäten zeigten sich Effekte bei der Patientenauswahl. Bei Patienten, die vor 1990 bestrahlt wurden, war die kardiale Letalität nach RT eines linksseitigen Mammakarzinoms höher als nach RT eines rechtsseitigen (RR 1,13, 95%-Konfidenzintervall 1,09–1,17). Bei jüngeren Frauen war die Links-zu-rechts-Letalität bei der kardial verursachten Sterblichkeit höher (1,46, 1,19, 1,20, 1,09 und 1,08 nach ED im Alter von <40, 40–49, 50–59, 60–69 und 70+ Jahren, 2p-Trend=0,003). Die RR links versus rechts stieg mit der Zeit seit der ED an (1,03, 1,11, 1,19 und 1,21 während 0–4, 5–14, 15–24 und 25+ Jahren, 2p-Trend=0,002). Während bei Frauen, die eine Chemotherapie erhielten, die RR links versus rechts

1,42 betrug (95 %-Konfidenzintervall 1,13–1,77), war die RR bei Frauen ohne Chemotherapie 1,10 (1,05–1,16; 2p-Differenz=0,03).

Schlussfolgerungen der Autoren Der relative Anstieg der kardialen Letalität durch kardiale Strahlenexposition ist bei jüngeren Frauen größer bis ins dritte Jahrzehnt nach der Exposition hinein und ist größer, wenn zusätzlich eine Chemotherapie verabreicht wurde.

Kommentar

Die postoperative Radiotherapie (RT) nach brusterhaltender Operation senkt das lokale Rezidivrisiko und verbessert das Gesamtüberleben [1].

Ein Risikoorgan, bei dem sich immer wieder die Frage der Spättoxizität der System- und der Radiotherapie stellt, ist das Herz. 2000 hat die Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) eine Metaanalyse zu den Spätfolgen der Strahlentherapie bei Mammakarzinompatientinnen publiziert. Es zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeitsrate (RR=1,27) durch ischämische Herzerkrankungen bei Frauen, die eine Strahlentherapie erhalten hatten, im Vergleich zu denen, die nur operiert worden waren [2]. Das scheint sich in der 2011 veröffentlichten Aktualisierung der EBCTCG-Daten (10-Jahres-Rezidiv und 15-Jahres-Sterblichkeit an Brustkrebs) nicht mehr zu bestätigen [1]. Allerdings wurde in der 2011 publizierten Analyse die Sterberate an nicht durch das Mammakarzinom bedingten Ursachen nur nebensächlich erwähnt. Verglichen wurden Patientinnen die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, mit Patientinnen, die nur eine Operation erhielten (RR=1,09; 95 %-KI 0,97–1,22; $p=0,14$). Die nicht durch das Mammakarzinom bedingte Letalität fasste jedoch mehrere Ursachen zusammen: Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzerkrankungen, Schlaganfall, Lungenembolie), Zweitumoren (Lungenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Leukämien, Weichteilsarkome) oder andere Ursachen (z. B. Erkrankungen der Atemwege). Somit ist eine eindeutige Zuord-

Originalpublikation Henson KE, McGale P, Darby SC et al (2020) Cardiac mortality after radiotherapy, chemotherapy and endocrine therapy for breast cancer: Cohort study of 2 million women from 57 cancer registries in 22 countries. *Int J Cancer*. Feb 5. [Epub ahead of print]

✉ PD Dr. med. Marciana-Nona Duma
Marciana-Nona.Duma@med.uni-jena.de

¹ Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum der Friedrich-Schiller-Universität, Bachstr. 18, 07745 Jena, Deutschland

nung der Letalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der 2011-Metaanalyse schwierig. In retrospektiven Studien (z. B. in der SEER-Datenbankanalyse mit 300.000 Frauen) wurde des Weiteren auch beobachtet, dass Patientinnen mit linksseitigem Mammakarzinom, die sich einer Strahlentherapie unterzogen hatten, eine höhere herzbedingte Sterblichkeit aufwiesen als Patientinnen mit einem rechtsseitigen Mammakarzinom [3, 4].

Wenn damit bei der Diskussion der zuvor genannten Studien alles klar zu sein scheint, müssen wir dennoch folgende zwei Faktoren genauer fokussieren:

1. Das Herz wurde bis etwa 1990 als weitgehend strahlenunempfindliches Organ [4] angesehen und somit bei der Bestrahlungsplanung kaum berücksichtigt.
2. Die meisten Patientinnen wurden in den 1990er- und frühen 2000er-Jahren mit einer 2-D-Strahlentherapie behandelt [5].

Seitdem sind sich die Onkologen zunehmend der kardialen Risiken einer Therapie bewusst geworden, sodass den Frauen, die bereits an einer Herzerkrankung litten, möglicherweise weniger häufig eine Strahlentherapie zugemutet und empfohlen wurde.

Die aktuelle, hier kommentierte Studie weist diesen Trend auch eindeutig nach. Bei Frauen, deren Brustkrebs vor 1990 diagnostiziert wurde, war der Anteil der Bestrahlungen bei links- und rechtsseitigem Tumorsitz für alle Altersgruppen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose gleich. Im Gegensatz dazu erhielten ab 1990 statistisch signifikant weniger Frauen mit linksseitigem Mammakarzinom eine Strahlentherapie. Der Unterschied war hauptsächlich bei Frauen im Alter von 60+ Jahren auffallend. Das könnte darauf hindeuten, dass entweder Patientinnen mit 60+ häufiger Begleiterkrankungen hatten, die ein Hochrisiko für Komplikationen am Herzen darstellten, oder sie öfter als eine Gruppe mit niedrigem Rezidivrisiko betrachtet wurden. Diese Vermutung bestätigt sich, wenn man bestrahlte mit nichtbestrahlten Frauen vergleicht: In der Brusterhaltgruppe (bestrahlt versus nichtbestrahlt) wurde ein relatives Risiko für die kardiale Letalität von 0,70 nachgewiesen. Das bedeutet nicht, dass die RT etwa vor kardialen Ereignissen schützt, sondern dass die Patientinnen, die nicht bestrahlt wurden, signifikant mehr kardiovaskuläre Komorbiditäten aufwiesen. Anders sieht es in der Mastektomiegruppe aus. Hier geht die RT mit einem erhöhten Risiko einher (RR 1,24). In dieser Gruppe ist davon auszugehen, dass die TNM-Stadien höher waren, die notwendige Therapie deshalb aggressiver und kaum/oder nur bei wenigen Patientinnen auf die RT verzichtet wurde.

Eine weitere Frage bleibt offen, ob nämlich das Herz der jungen Patientin oder das der älteren durch eine Strahlentherapie „gefährdeter“ ist. Da in der hier kommentierten Studie die beste Vergleichsgruppe diejenige ist, die vor

1990 behandelt wurde (mit einer gleichmäßigen Verteilung zwischen links und rechts, also zwischen höherer vs. niedrigerer Herzdosis), sollte man sich das kardiale Risiko in dieser Gruppe gezielt ansehen: Bei Frauen, die vor 1990 bestrahlt wurden, stieg das kardiale Risiko durch eine höhere Herzdosis vs. eine niedrigere um etwa 50 % bei Frauen, die im Alter von <40 Jahren bestrahlt wurden, um 20 % bei Frauen im Alter von 40 bis 59 Jahren und um 10 % bei Frauen, die im Alter von 60+ Jahren bestrahlt wurden. Nach 1990 konnte dieser Trend nur noch bei jüngeren Patientinnen beobachtet werden, was möglicherweise auf die Verteilung innerhalb der Gruppe, vor allem aber wohl auf die Verbesserung der RT-Techniken zurückzuführen ist.

Sechs frühere Studien hatten auch die kardialen Risiken durch Strahlentherapie bei Brustkrebs in Abhängigkeit vom Alter untersucht. Keine davon konnte eine Signifikanz bei jungen Patientinnen erreichen, bedingt durch die niedrige Anzahl an Ereignissen. In pädiatrischen Studien wurde geschätzt, dass die Bestrahlung das Risiko für Herztod um ca. 60 % pro Gy erhöht [6]. In Studien mit Erwachsenen (die Mehrheit der Patienten im Alter von 40 bis 59 Jahren) betrug der Anstieg des Herzerkrankungsrisikos ca. 4–7 % pro Gy [7]. Eine Extrapolation der Ergebnisse der aktuellen Studie legt nahe, dass die veröffentlichten Dosis-Wirkungs-Beziehungen von ca. 4–7 % pro Gy bei Erwachsenen (im Alter von 40 bis 59 Jahren) wahrscheinlich zutreffend sind. Jedoch ist wahrscheinlich das Risiko pro Gy für Frauen, die im Alter von 60+ Jahren bestrahlt werden, etwa um den Faktor zwei kleiner und das Risiko pro Gy für Frauen unter 40 Jahren etwa 2,5-mal größer.

Schließlich zeigt die aktuelle Studie, dass die kardialen Risiken einer Strahlentherapie bei Frauen, die auch eine Chemotherapie erhalten, größer sind und dass die Systemtherapie möglicherweise die strahlenbedingten Schäden potenzieren kann. Die Gabe von Trastuzumab z. B. ist mit dem Auftreten einer linksventrikulären Dysfunktion und chronischer Herzinsuffizienz assoziiert [8]. Bekannt sind auch die Myokardschäden durch Anthrazykline, die bis zur symptomatischen Herzinsuffizienz fortschreiten können. Die Kardiotoxizität der Anthrazykline ist dosisabhängig, über die Jahre progressiv und irreversibel [9].

Fazit

Das Risiko einer Strahlentherapie für kardiale Toxizitäten ist heute gering, bei Patientinnen mit brusterhaltender Therapie sogar günstig für die Radioonkologie: RR 0,70; nach Mastektomie minimal erhöht: RR 1,24.

Die Ergebnisse der hier diskutierten Studienauswertung sind aber aus drei anderen Gesichtspunkten interessant:

1. Sie zeigen einen Langzeiteffekt von >25–30 Jahren auf.
2. Sie zeigen eine klare Verstärkung der radiogenen Nebenwirkungen durch die Systemtherapie auf.
3. Sie bestätigen zum ersten Mal das altersabhängige Risiko für die kardiale Toxizität der Strahlentherapie und relativieren das Risiko für die 60+ Patientinnen.

Dadurch rücken die aktuellen Studienergebnisse vor allem die junge Patientin – mit (neo-)adjuvanter anthrazyklinhaltiger Systemtherapie und Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten entlang der A. mammaria interna – in den Blickpunkt.

Marciana-Nona Duma, Jena

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt M.-N. Duma gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften

erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Darby S et al (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 378(9804):1707–1716
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 355(9217):1757–1770
3. Darby SC et al (2005) Long-term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300,000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 6(8):557–565
4. Rutqvist LE, Johansson H (1990) Mortality by laterality of the primary tumour among 55,000 breast cancer patients from the Swedish Cancer Registry. *Br J Cancer* 61(6):866–868
5. Struikmans H et al (2005) Interobserver variability of clinical target volume delineation of glandular breast tissue and of boost volume in tangential breast irradiation. *Radiother Oncol* 76(3):293–299
6. Tukenova M et al (2010) Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 28(8):1308–1315
7. Darby SC et al (2013) Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 368(11):987–998
8. Barish R, Gates E, Barac A (2019) Trastuzumab-induced cardiomyopathy. *Cardiol Clin* 37(4):407–418
9. Hershman DL, Shao T (2009) Anthracycline cardiotoxicity after breast cancer treatment. *Oncology* 23(3):227–234



Unterschiede in der Lebensqualität über 5 Jahre nach Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit verschiedenen Behandlungsoptionen

Jan-Hendrik Bolten¹ · Jürgen Dunst¹

Online publiziert: 7. Juli 2020
© Der/die Autor(en) 2020

Hintergrund und Fragestellung Die Wahl der optimalen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (PCa) wird von verschiedenen Faktoren bestimmt: Tumoreigenschaften, zu erwartende Rezidive, Lebenserwartung, Komorbiditäten, unerwünschte Nebenwirkungen sowie Wunsch des Patienten. Für ihn ist die Lebensqualität ein wichtiger Faktor [1]. Die Aussagen bisheriger Studien, die die Auswirkungen verschiedener Therapieoptionen bezüglich funktioneller Einschränkungen und der Lebensqualität verglichen haben, krankten an einigen Einschränkungen: Vor allem verglichen sie überwiegend ältere Behandlungsverfahren, nicht aber aktuell übliche Therapieformen wie roboterassistierte Prostatektomie, intensitätsmodulierte Strahlentherapie und die verschiedenen Fraktionierungsrhythmen der Strahlentherapie. Außerdem berücksichtigten sie diverse Kovariablen nicht [2, 3]. Deshalb wurde die Comparative Effectiveness Analysis of Surgery and Radiation Studie (CEASAR) durchgeführt, um über die Auswirkungen der aktuellen Behandlungsformen des PCa auf die Lebensqualität zu informieren in der Hoffnung, daraus neue Behandlungsempfehlungen entwickeln zu können [4].

Patienten und Methode Die hier zu kommentierende multizentrische und bevölkerungsbezogene Kohortenstudie enthält die Daten von >2000 Männern, die zwischen 2011 und 2012 mit einem lokal begrenzten PCa aus fünf Surveil-

lance-Epidemiology-and-End-Results-Program-Registern (SEER) und aus der US Prostate Cancer Registry ausgewählt wurden.

Die Studie unterteilte die Patienten nach ihrem Risikoprofil in zwei Kohorten: Teilnehmer mit *günstigem Risikoprofil* ($n = 1386$; Stadium cT1-2bN0M0, PSA ≤ 20 ng/ml und WHO-Grad 1–2) erhielten eine nervenerhaltende Prostatektomie ($n = 675$; 49%), anschließend eine „active surveillance“ ($n = 363$, 26%) oder eine alleinige perkutane Strahlentherapie (EBRT) ohne Androgendeprivation (ADT; $n = 261$; 19%) oder eine Low-dose-rate (LDR)-Brachytherapie ($n = 87$; 6%). Teilnehmer mit *ungünstigem Risikoprofil* ($n = 619$; Stadium cT2cN0M0 oder PSA 20–50 ng/ml oder WHO-Grad 3–5) erhielten eine intensivere Therapie, entweder eine Prostatektomie (ohne Nervenschonung, $n = 402$; 65%) oder eine EBRT in Kombination mit ADT ($n = 217$; 35%).

Die Umfragen zur Lebensqualität erfolgten jeweils zu Beginn der Studienteilnahme, dann nach sechs Monaten, einem Jahr, drei Jahren und fünf Jahren. Das Expanded Prostate Cancer Index Composite mit 26 Items (EPIC) wurde genutzt, um die krankheitsspezifischen Beschwerden zu dokumentieren. Das Short Form Survey mit 36 Items (SF-36) erfasste den allgemeinen Gesundheitszustand der Studienteilnehmer. Beide Bewertungssysteme sind von 0 bis 100 skaliert mit der besten Funktion bei beiden Scores von 100 [4].

Ergebnisse Die Daten von insgesamt 2005 Männern erfüllten die Einschlusskriterien und nahmen an mindestens zwei Umfragen teil. Nach fünf Jahren waren es noch 77% von ihnen. Im Überleben nach 5 Jahren ergaben sich nach den verschiedenen Behandlungsformen keine signifikanten Unterschiede. Die nur beobachteten oder nur mit EBRT behandelten Männer mit günstigem Risikoprofil waren älter und zeigten bei der Studienaufnahme mehr Komorbidität-

Originalpublikation Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z et al (2020) Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. JAMA 323:149–163

✉ Prof. Dr. Jürgen Dunst
juergen.dunst@uksh.de

¹ Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Feldstr. 21, 24105 Kiel, Deutschland

ten als diejenigen, die eine Prostatektomie erhalten hatten. Die Behandlungsergebnisse wurden an die Startvoraussetzungen sowie die Kovariablen adjustiert.

Funktionelle Unterschiede der verschiedenen Behandlungsformen zeigten sich insbesondere bei der Sexualfunktion sowie den Nebenwirkungen an den Harnwegen. Diese waren nach Prostatektomie im Vergleich mit der „active surveillance“ schlechter (adjustierte mittlere Abweichung minus 15,2; $p < 0,01$ in Jahr 3), ebenso die nach LDR-Brachytherapie (minus 10,1, $p < 0,01$ in Jahr 1). Nach EBRT zeigte sich dagegen nach 5 Jahren keine Verschlechterung gegenüber der Active-surveillance-Gruppe. Ebenso fand man bei den Prostatektomierten im Vergleich mit den Bestrahlten ein klinisch relevant schlechteres Outcome bei der Sexualfunktion (minus 10,4 [95 %-KI -14,4 bis -6,4]; $p < 0,01$ in Jahr 3; [4]). Auch in der Kohorte mit ungünstigem Risikoprofil zeigten sich für die Sexualfunktionen nach fünf Jahren statistisch signifikant schlechtere Werte nach Prostatektomie. 50 % der Männer, die beim Einschluss in die Studie beim Geschlechtsverkehr noch eine ausreichende Erektion erlebten, erhielten diese Funktion oder erlangten sie wieder. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen mit definitiver Therapie.

Die Studie ergab auch relevante Inkontinenzprobleme nach der Prostatektomie über fünf Jahre hinweg im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen. Die EBRT zeigte diesbezüglich zu keinem Zeitpunkt klinisch relevante Unterschiede gegenüber der Beobachtungsgruppe. Auch die EBRT mit ADT zeigt zu allen Zeitpunkten der Studie geringere Inkontinenzprobleme als die Prostatektomiegruppe. Nach fünf Jahren gab es auch keine signifikanten Probleme zwischen den beiden Therapieformen hinsichtlich der Darm- und Hormonfunktion. Auch bezüglich der allgemeinen Lebensqualität bestanden keine signifikanten Unterschiede, weder in der Gruppe mit günstigen noch in der mit ungünstigen Risikoprofilen.

Schlussfolgerung der Autoren Die externe Strahlentherapie (EBRT) weist gegenüber der Prostatektomie klinisch relevante Vorteile auf bei beiden Risikogruppen bezüglich Harninkontinenz und erhält zusätzlich die Sexualfunktion in der Gruppe mit ungünstigem Risikoprofil weitgehend. Die festgestellten Unterschiede in den Ergebnissen gegenüber den vorangegangenen ähnlich gestalteten Studien – z. B. in der ProtecT-Studie – führen die Autoren auf ihre stärkere Einbeziehung von diversen Kovariablen und die Nutzung der neuesten Bestrahlungs- und Operationstechniken zurück.

Kommentar

In den bereits erwähnten Vorläuferstudien bestand bereits Konsens, dass Patienten, die einer Prostatektomie unterzogen wurden, postoperativ größere Probleme mit einer Harninkontinenz haben als solche nach anderen Behandlungsoptionen inkl. der perkutanen Strahlentherapie. Ebenfalls wurde über eine eingeschränkte Sexualfunktion dieser Patienten und einen signifikanten Abfall der Lebensqualität berichtet [3–6]. Die neue CEASAR-Studie liefert nun diesbezüglich wichtige zusätzliche Informationen. Sie versuchte nämlich, die Limitationen der vorangegangenen Studien zu vermeiden. Das machte neue und spezifizierte Erkenntnisse zu den Nebenwirkungen der aktuellen Behandlungsoptionen möglich.

Wegen der zunehmenden Bedeutung des „shared decision-making“ ist es wichtig, den Ärzten und Patienten möglichst genaue Informationen zu den Wirkungen und Nebenwirkungen bei aktuellen Behandlungsmöglichkeiten zu geben, um damit die Therapieentscheidung zu erleichtern. Wieder zeigte sich, dass die Letalitätsraten nach den verschiedenen Behandlungsoptionen ungefähr gleich gering sind [5]. Damit werden die unterschiedlichen Nebenwirkungen und deren Auswirkungen auf die Lebensqualität zum oft ausschlaggebenden Faktor.

Eine der größten Stärken der CEASAR-Studie ist im Gegensatz zu den älteren Studien, dass nur die Auswirkungen aktuell empfohlener Behandlungsmethoden (IMRT und roboterassistierte Prostatektomie) untersucht wurden, da der technische Fortschritt durchaus bessere Therapieergebnisse erwarten lässt. Das führte u. a. dazu, dass in der CEASAR-Studie bei keiner Behandlungsoption eine klinisch-relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität beobachtet wurde. Ebenso wichtig war, dass die Autoren die Patienten mit einem lokal begrenzten PCa in zwei Risikogruppen unterteilten. So konnten individuell auf die Patienten bezogene Studienergebnisse generiert werden. Und die Berücksichtigung der Komponenten ließ die Nebenwirkungsraten im Allgemeinen bei allen Therapieoptionen geringer ausfallen als in früheren Studien. Insbesondere sind die geringeren Nebenwirkungen der EBRT im Vergleich zur Prostatektomie hervorzuheben. Es spricht alles dafür, den Einsatz der Strahlentherapie beim lokal begrenzten PCa stärker als die Prostatektomie zu empfehlen: Nach der CEASAR-Studie spielen ja bei der Strahlentherapie denkbare Nebenwirkungen wie Harnwegs- und Darmirritationen keine große Rolle mehr. Und im ProtecTrial wurde ja bereits berichtet, dass in den 10-Jahres-Überlebensraten keine signifikanten Unterschiede mehr bestehen. Die Patienten sollten sich, eine rückhaltlose Aufklärung der urologischen Kollegen vorausgesetzt, beim „shared decision-making“ stärker für die perkutane Strahlentherapie entscheiden.

Zusätzlich liefern Hoffmann et al. mit ihrer Arbeit erste Aussagen zu den Nebenwirkungen der EBRT verglichen mit der Prostatektomie bei Hochrisikopatienten mit PCa, zu denen es laut der aktuellen S3-Leitlinie von 2019 noch keine randomisierten Studien gab [7]. Erwähnenswert dabei ist sicherlich auch der bessere Erhalt der Sexualfunktion sowie der Harnkontinenz nach EBRT, was sicher zusätzlichen Einfluss auf die Therapiewahl der zukünftigen Patienten haben wird.

Fazit

Die wohlgewählte Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in zwei Risikogruppen erlaubt den Patienten eine spezifischere Darstellung der Nebenwirkungen von EBRT vs. Prostatektomie, was die Therapiewahl erleichtern sollte. Vor allem zeigt die CEASAR-Studie auch die positive Entwicklung der perkutanen Strahlentherapie, wodurch diese für die Patienten eine attraktivere Behandlungsoption geworden ist als die Prostatektomie. In Zukunft wird es darauf ankommen, die Verbesserungen der Therapieverfahren und deren Auswirkungen auf Funktionserhalt und Lebensqualität weiterhin konsequent zu untersuchen.

Jan-Hendrik Bolten und Jürgen Dunst, Kiel

Funding Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Interessenkonflikt J.-H. Bolten und J. Dunst geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link

zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E et al (2018) Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol* 199:683–690
2. Chen RC, Basak R, Meyer AM et al (2017) Association between choice of radical prostatectomy, external beam radiotherapy, brachytherapy, or active surveillance and patient-reported quality of life among men with localized prostate cancer. *JAMA* 317:1141–1150
3. Punnen S, Cowan JE, Chan JM et al (2015) Long-term health-related quality of life after primary treatment for localized prostate cancer: results from the CaPSURE registry. *Eur Urol* 68(600):608
4. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z et al (2020) Patient-reported outcomes through 5 years for active surveillance, surgery, brachytherapy, or external beam radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 323:149–163
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al (2016) 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424
6. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA et al (2016) Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 375:1425–1437
7. Leitlinienprogramm Onkologie (2019) Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <https://tinyurl.com/S3-ProstataCa>. Zugegriffen: 14.04.2020

Hier steht eine Anzeige.

