



# Enzalutamid versus aktive Überwachung bei Patienten mit Low-risk-Prostatakarzinom

Jürgen Dunst<sup>1</sup> · David Krug<sup>1</sup>

Angenommen: 26. September 2022 / Online publiziert: 19. Oktober 2022  
© Der/die Autor(en) 2022

**Hintergrund** Für Patienten mit Low-risk-Prostatakarzinom gelten aktive Überwachung, Strahlentherapie und Prostatektomie als anerkannte Therapieoptionen. Eine alleinige medikamentöse antihormonelle Therapie ist primär nicht indiziert und wird in der S3-Leitlinie nur empfohlen, wenn entweder Therapiebedarf besteht und die Standardtherapieverfahren nicht möglich sind oder wenn eine kurative Therapie abgelehnt wird [8]. In der Leitlinie wird explizit gefordert, Patienten über den palliativen Charakter dieser Option sowie die mit einer hormonablativen Therapie verbundenen unerwünschten Wirkungen und die uneinheitliche Datenlage bezüglich eines Überlebensvorteils aufzuklären. In den einschlägigen Metaanalysen gibt es nämlich keinen Überlebensvorteil durch eine primäre antihormonelle Therapie bei Patienten mit Low-risk-Prostatakarzinom, sondern nur bei Vorliegen erheblicher Risikofaktoren, insbesondere T3–4, PSA > 50 µg/l und PSA-Verdopplungszeit unter einem Jahr [1, 7]. In den vor etwa 20 Jahren durchgeführten Studien mit Bicalutamid wurde der Studienteil für Patienten mit aktiver Überwachung vorzeitig geschlossen [10]. Auch in neoadjuvanten Konzepten wurden keine relevanten Effekte erzielt [2, 6].

Der Androgenrezeptorinhibitor Enzalutamid gehört, zusammen mit Apalutamid, Darolutamid und Abirateron, zu den neuen, sehr wirksamen Substanzen beim Prostatakarzinom. Diese Substanzen wurden primär bei Patienten mit kastrationsrefraktärer Erkrankung in Kombination mit einer androgendeprivativen Therapie getestet und zugelassen. Enzalutamid ist mittlerweile auch in der First-line-Therapie

des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms zugelassen [5]. Der Versuch, das Indikationsspektrum auf die Primärtherapie der lokal begrenzten Tumoren zu erweitern, ist deshalb durchaus verständlich. In der ENACT-Studie, die dies untersuchte, sind die Ergebnisse aber – nicht unbedingt überraschend – eher enttäuschend [9].

**Patienten und Methodik** ENACT ist eine randomisierte Therapiestudie bei Patienten mit Low- bzw. Intermediate-risk-Prostatakarzinom (nach „NCCN guideline“); Patienten mit „very low risk“ (Gleason-Score 6, <3 Stenzen pos., PSA < 10 µg/l) waren ausgeschlossen. Im Kontrollarm erfolgte eine aktive Überwachung (AS), im experimentellen Arm erhielten Patienten zusätzlich Enzalutamid 160 mg/d für ein Jahr. Kontrollbiopsien waren nach einem und 2 Jahren vorgesehen. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur pathologischen Progression in der Kontrollbiopsie mit entweder Gleason-Score-Zunahme oder Anstieg der positiven Stenzen um  $\geq 15\%$  oder therapeutischen Progression (Beginn einer spezifischen Therapie). Sekundäre Endpunkte waren die Rate negativer Biopsien nach einem bzw. 2 Jahren und die Zeit bis zur PSA-Progression (definiert als ein Anstieg um mindestens 2 µg/l oder 25 % über Nadir).

**Ergebnisse** Zwischen Juni 2016 und August 2020 wurden 227 Patienten rekrutiert (114 mit AS plus Enzalutamid, 113 mit AS allein), überwiegend mit Gleason-Score 6 (59%), der Rest mit Gleason-Score 7a. Nach einem Jahr zeigte sich ein signifikanter Vorteil im Hinblick auf den primären Endpunkt; die Rate an pathologischen bzw. therapeutischen Progressionen betrug 23 % bei AS und 7,9 % bei AS plus Enzalutamid (Odds Ratio 0,3,  $p < 0,01$ ). Aber bereits nach 2 Jahren war die Progressionsrate mit 16,4 % bzw. 16 % identisch. Ferner bestanden nach einem Jahr auch signifikante Vorteile in den sekundären Endpunkten PSA-Progression (HR 0,71,  $p = 0,03$ ) und Rate negativer Kontrollbiopsien (Odds Ratio 3,5,  $p < 0,001$ ), aber auch diese Vorteile waren nach 2 Jahren nicht mehr signifikant. Die Rate von unerwünschten Ereignissen war unter Enzalutamid signi-

---

**Originalpublikation** Shore ND, Renzulli J, Fleshner NE et al (2022) Enzalutamide monotherapy vs active surveillance in patients with low-risk or intermediate-risk localized prostate cancer: the ENACT randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 8:1128–1136.

---

✉ Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie Kiel, UKSH, Kiel, Deutschland

fikant erhöht (92,0% versus 54,9% im Kontrollarm). Im Enzalutamidarm berichteten 88,4% der Männer über unerwünschte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Medikament; in 2,7% wurden diese als schwerwiegend eingestuft, und in 7,1% führten sie zum Abbruch der Enzalutamidtherapie.

**Schlussfolgerungen** Die Autoren folgern, dass Enzalutamid gut vertragen wurde, ein signifikantes Ansprechen bewirkte und daher eine mögliche Behandlungsoption für Patienten mit Indikation zur aktiven Überwachung darstellen könnte.

## Kommentar

Dass die Herstellerfirma zusammen mit klinischen Forschern diese Studie aufgelegt und durchgeführt hat, ist wissenschaftlich begründet und legitim. Die Interpretation der Ergebnisse ist aber absolut inakzeptabel. Die Arbeit wurde zudem durch einen Kommentar im selben Heft („invited commentary“) gewürdigt [3]; die Kommentatoren hinterfragen zwar einige Aspekte (v. a. den ungewöhnlichen primären Endpunkt, die Frage der möglichen Resistenzentwicklung mit daraus resultierender eingeschränkter Wirksamkeit bei Metastasierung und die hohen Kosten von 150.000\$ pro Jahr), aber auch sie sprechen von „encouraging data“ und verschweigen die wesentlichen Kritikpunkte:

- Am Ende der einjährigen Therapie mit Enzalutamid gab es zwar signifikante Effekte; diese waren aber bereits ein Jahr später verschwunden.
- 15–20% der Patienten zeigten bereits unter der Enzalutamideinnahme eine PSA-Progression; diese Information steht nicht im Text, ergibt sich aber aus einer der Abbildungen.
- 15 Monate nach der Randomisierung (also bereits 3 Monate nach Ende der Enzalutamidgabe) kreuzen sich die Kurven der PSA-Rezidivfreiheit. Ein nachhaltiger Effekt sieht anders aus.
- Etwa 9 von 10 Männern berichteten über unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der Medikation; in 2,7% waren diese vom Schweregrad 3 oder stärker. Diese Therapie als gut verträglich zu bezeichnen, ist aus unserer Sicht mindestens fragwürdig oder schlicht und einfach falsch. Daten zur Lebensqualität werden nicht erwähnt; man kann über den Grund spekulieren.
- Diese Therapie führt das Konzept der aktiven Überwachung, das ja Therapieverzicht bedeutet, ad absurdum.
- Die Kosten (in den USA offensichtlich 150.000\$ pro Jahr, in Deutschland ja aktuell etwas mehr als 40.000€ pro Jahr) sprechen für sich.

- Für einen Radioonkologen am schlimmsten ist aus unserer Sicht die Tatsache, dass sowohl in der Diskussion als auch im Kommentar eine andere Alternative zur aktiven Überwachung nicht erwähnt wird; die exzellenten Daten der modernen Strahlentherapie bezüglich Effektivität und Verträglichkeit werden verschwiegen. Die CEASAR-Studie hat nämlich kürzlich gezeigt, dass in diesem Patientenkollektiv die Strahlentherapie zu fast keinen funktionellen Einschränkungen im Vergleich zur aktiven Überwachung führt; ein solches Ergebnis ist praktisch nicht zu toppen [4]. Die Strahlentherapie ist eine sehr effektive und kostengünstige Behandlung. Damit kann sich eine medikamentöse Therapie nicht messen.

## Fazit

Eigentlich braucht man diese Studie nicht ernst nehmen, und das Medikament ist ja auch bisher für diese Indikation gar nicht zugelassen. Dennoch sollten wir bei jeder Gelegenheit deutlich machen, dass eine medikamentöse Therapie keine Alternative zur Strahlentherapie bei prognostisch günstigen Prostatakarzinomen ist.

*Jürgen Dunst & David Krug, Kiel*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** J. Dunst und D. Krug 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. Boustead G, Edwards SJ (2007) Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 99:1383–1389
2. Fleshner NE, Lucia M, Egerdie B et al (2012) Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 379:1103–1111



# Dosiseskalation bei der Radiotherapie inoperabler Ewing-Tumoren

Constanze Polzer<sup>1</sup> · Jürgen Dunst<sup>1</sup>

Angenommen: 10. Januar 2023 / Online publiziert: 17. Januar 2023  
© Der/die Autor(en) 2023

**Hintergrund und Ziele** Das Ewing-Sarkom (heute: Gruppe der Ewing-Tumoren) wird seit seiner Erstbeschreibung zwar als strahlenempfindlicher Tumor angesehen; dennoch gilt die Operation bei R0-resektablen Tumoren als lokale Therapie der ersten Wahl [1, 2]. Die klassische, in zahlreichen prospektiven Studien verwendete Strahlendosis beträgt bei definitiver Therapie inoperabler Tumoren mindestens 45 Gy, meistens 54–60 Gy [9]. Trotz der teilweise unbefriedigenden lokalen Kontrolle gab es bisher keine Studien mit höheren Strahlendosen. In einer indischen Studie des Tata Memorial Center aus Mumbai wurde jetzt erstmals die Wirksamkeit einer Dosiserhöhung beim inoperablen Ewing-Sarkom auf 70,2 Gy untersucht [7].

**Patienten und Methoden** In die prospektive, randomisierte Studie schlossen die Autoren Kinder und junge Erwachsene ein, die ein histologisch bestätigtes, nicht metastasiertes extrakranielles Ewing-Sarkom/PNET hatten. Weiterhin musste dieses nach Induktionschemotherapie als nicht operativ entfernbar gelten. Untersucht wurde die Wirkung einer Dosiserhöhung bei der Strahlentherapie des inoperablen Ewing-Sarkoms. Zwischen April 2005 und Dezember 2015 wurden 99 Kinder und junge Erwachsene zwischen 13 und 23 Jahren in die Studie aufgenommen, 95 wurden randomisiert. Alle Patienten erhielten im Rahmen der Basisdiagnostik und zur Bestrahlungsplanung eine MRT der Tumoregion und eine FDG-PET-CT. Nach neunwöchiger Induktionschemotherapie erfolgte die Randomisierung in die Gruppen Standardstrahlendosis (SDRT, 55,8 Gy in 31 Fraktionen) versus Eskalationsdosis (EDRT, insgesamt 70,2 Gy in 39 Fraktionen, d. h. 55,8 Gy plus 14,4 Gy Boost); die

Bestrahlung erfolgte in beiden Armen in konventioneller Fraktionierung (5 × 1,8 Gy pro Woche). Das mediane Tumolvolumen (der wichtigste Prognosefaktor) war sehr hoch, nämlich in der SDRT-Gruppe 289 cm<sup>3</sup> und in der EDRT-Gruppe sogar 392 cm<sup>3</sup>; ferner waren 63 % der Tumoren im Becken lokalisiert. Die mediane Dauer der Strahlentherapie war 44 Tage im SDRT-Arm und 53 Tage im EDRT-Arm. Das Follow-up erfolgte bei beiden Gruppen im ersten Jahr alle drei Monate, die nächsten zwei Jahre alle sechs Monate, danach jährlich. Als primärer Endpunkt wurde die lokale Kontrolle gewählt, sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben und das allgemeine Überleben.

**Ergebnisse** Alle Patienten beendeten die vorgesehene Strahlentherapie und wurden über einen medianen Zeitraum von 67 Monaten beobachtet, die primären und sekundären Endpunkte wurden für einen Zeitraum von fünf Jahren berechnet. In allen drei Endpunkten (lokale Tumorkontrolle, krankheitsfreies Überleben, Gesamtüberleben) zeigten sich bessere Ergebnisse für den dosiseskalierten Arm. Die lokale Tumorkontrolle nach 5 Jahren war signifikant höher im dosiseskalierten EDRT-Arm als im SDRT-Arm (76,4 % versus 49,4 %,  $p=0,02$ ), bezüglich das krankheitsfreien Überlebens (46,7 % versus 31,8 %,  $p=0,22$ ) und des Gesamtüberlebens nach 5 Jahren (58,8 % versus 45,4 %,  $p=0,08$ ) wurde allerdings formal keine Signifikanz erreicht. Zu einem Lokalrezidiv kam es bei 29,8 % ( $n=14$ ) der Patienten im SDRT-Arm gegenüber 6,3 % ( $N=3$ ) im EDRT-Arm. Fernmetastasen traten bei 23,4 % ( $n=11$ ) der Patienten in der Standarddosisgruppe auf gegenüber 35,4 % ( $n=17$ ) im EDRT-Arm. In der Subgruppenanalyse konnte kein signifikanter Unterschied in den einzelnen Subgruppen beobachtet werden, außer zwischen SDRT- und EDRT-Arm. Im EDRT-Arm gab es eine erhöhte Rate von akuten Hautreaktionen (10,4 % vs. 2,1 %,  $p=0,08$ ); die funktionellen Langzeitergebnisse waren in den beiden Armen gleich gut. Höhergradige Spätfolgen (Grad  $\geq 3$ ) wurden nur je eine in jeder Gruppe festgestellt, was die gute Durchführbarkeit der Strahlentherapie mit erhöhter Dosis unterstreicht.

**Originalpublikation** Laskar S, Sinha S, Chatterjee A et al (2022) Radiation Therapy Dose Escalation in Unresectable Ewing Sarcoma: Final Results of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 113:996–1002.

✉ Jürgen Dunst  
juergen.dunst@uksh.de

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie Kiel, UKSH, Kiel, Deutschland

Hier steht eine Anzeige.



**Schlussfolgerung der Autoren** Eine Erhöhung der Strahlendosis auf 70 Gy führt bei alleiniger Strahlentherapie inoperabler Ewing-Tumoren zu einer signifikanten Verbesserung der 5-Jahres-Lokalkontrolle mit einem im Trend besseren Gesamtüberleben. Die Autoren empfehlen, die Möglichkeit der Dosisescalation bei inoperablen Tumoren bei der Therapieplanung zu berücksichtigen.

## Kommentar

Die Heilungsraten bei Ewing-Tumoren haben sich in den 1970er- und 1980er-Jahren mit Einführung der Chemotherapie erheblich verbessert [1, 2, 4–6]. Die demgegenüber eher geringeren weiteren Verbesserungen der 1990er-Jahre sind (aus Sicht der Strahlentherapie) zum großen Teil auch durch optimierte Strahlentherapie entstanden, nämlich intensiviertere Lokalthherapie (prä- oder postoperative Bestrahlung bei großen Tumoren), Ganzlungenbestrahlung bei pulmonaler Metastasierung und Radiotherapie von Knochenmetastasen als Ergänzung zur Hochdosistherapie bei primär extrapulmonaler Metastasierung [3]. In den letzten 20 Jahren gab es allerdings kaum weiteren Fortschritt in der Therapie der Ewing-Tumoren. Übersichtsarbeiten sehen mögliche zukünftige Verbesserungen vor allem durch neue Medikamente [4]. Dass es auch bezüglich der Strahlentherapie ein Optimierungspotenzial geben könnte, wird kaum beachtet. Diese Studie belegt eindrucksvoll das Gegenteil.

Warum kommt diese Studie erst jetzt? Die Dosis von 54 bis 60 Gy für inoperable Ewing-Tumoren wurde in den großen Studien der internationalen Studiengruppen vor mehr als 20 Jahren als optimal identifiziert und danach einfach beibehalten. Die Dosierungskonzepte der Strahlentherapie stammen also aus der 2-D- oder frühen 3-D-Ära und sind wesentlich geprägt von der Furcht vor Spätfolgen in diesem sensiblen Kollektiv. Die meisten Studienaktivitäten konzentrierten sich in den letzten Jahren und auch aktuell auf Fragestellungen um die Systemtherapie. Dass sich eine europäische oder US-Studiengruppe auf eine strahlentherapeutische Fragestellung bei Ewing-Tumoren einigt, wie sie jetzt in der am Tata Memorial Center in Mumbai durchgeführten Studie untersucht wurde, ist ziemlich unwahrscheinlich. Man kann den indischen Kollegen also nur gratulieren. Nebenbei: Das Tata Memorial Center, das größte und renommierteste Cancer Center in Indien, hat schon durch andere Studien (z. B. POP-RT beim Prostata-Ca) auf sich aufmerksam gemacht, und wir Europäer und US-Amerikaner müssen uns sicher daran gewöhnen, dass wichtige neue Daten vor allem in der pädiatrischen Onkologie zukünftig aus Indien kommen werden. Und als Radioonkologen können wir dankbar sein, dass die Strahlentherapie an den indischen Krebszentren einen un-

gewöhnlich hohen Stellenwert hat. Folgende Punkte sind aus unserer Sicht beachtenswert:

- Die hier beobachtete Lokalrezidivrate von 35 % im SDRT-Arm ist im internationalen Vergleich sehr hoch. Dies ist aber durch die ungünstige Patientenselektion erklärbar. Im dosisescalierten EBRT-Arm der Studie wurden in diesem Risikokollektiv lokale Kontrollraten erreicht wie bei Resektion mit oder ohne Strahlentherapie.
- Ein wichtiger Aspekt betrifft die Tatsache, dass trotz der erhöhten Dosis mit Boost von 14 Gy keine signifikanten Unterschiede in der Langzeittoxizität und Funktionalität im Vergleich zur Standarddosis zu erkennen waren. Das spricht dafür, dass eine mit modernen RT-Techniken durchgeführte moderate Dosisescalation gut vertretbar ist. Die leicht erhöhte Rate an akuten Hautreaktionen ist aus unserer Sicht gut vertretbar vor dem Hintergrund der verbesserten Tumorkontrolle.
- Dass mit einem so kleinen Kollektiv ( $N=99$ ) überhaupt in irgendeinem relevanten Endpunkt ein signifikantes Ergebnis erzielt wurde, ist ungewöhnlich. Die meisten randomisierten Studien der letzten 20 Jahre zeigten auch in großen Kollektiven nur marginale, selten signifikante Verbesserungen. Der Unterschied in der Gesamtüberlebensrate in dieser Studie ist mit über 10 %-Punkten (59 % vs. 46 %) erheblich und sollte, wenngleich mit  $p=0,08$  formal nicht signifikant, beachtet werden.
- Der Vorteil durch die erhöhte Dosis von 70 Gy ist in dieser Studie so hoch, dass man die Frage stellen darf, ob eine solche optimierte Strahlentherapie vielleicht nicht nur bei inoperablen, sondern auch bei operablen Tumoren sinnvoll ist, denn die Überlebensrate von fast 60 % im EDRT-Arm ist für dieses High-risk-Kollektiv sehr gut.

Aus unserer Sicht ist diese Studie beachtlich, weil sie festgefahrene und aus heutiger Sicht suboptimale Therapiekonzepte hinterfragt und das Potenzial der modernen Strahlentherapie aufzeigt. Diese Studie reicht sicher nicht aus, um zukünftig jedes Kind mit einem Ewing-Tumor mit 70 Gy zu bestrahlen. Sie ist aber bestens geeignet, eine interdisziplinäre Diskussion über den Stellenwert der Lokalthherapie anzustoßen und auf weitere Potenziale der Strahlentherapie, z. B. einen möglichst frühen Zeitpunkt der Bestrahlung, hinzuweisen; auch bezüglich des Timings besteht nämlich aus unserer Sicht noch erhebliches Optimierungspotenzial [3, 8].

## Fazit

Diese indische Studie von Laskar und Mitarbeitern zeigt, dass eine moderate Dosisescalation auf 70 Gy zu einer signifikant besseren lokalen Tumorkontrolle und im Trend

auch zu deutlich besseren Überlebensraten bei inoperablen Ewing-Tumoren führt, und das ohne erhöhte Spättoxizität. Die Studie zeigt das Potenzial der modernen Strahlentherapie in der pädiatrischen Onkologie, und auch wenn man aus dieser Studie keine generelle Empfehlung für höhere Strahlendosen ableiten kann, sollte man die Daten im Einzelfall berücksichtigen und in die interdisziplinäre Diskussion und radioonkologische Therapieplanung einbringen.

*Constanze Polzer und Jürgen Dunst, Kiel*

**Funding** Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

**Interessenkonflikt** C. Polzer 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. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M et al (2003) Multimodal therapy for the treatment of nonmetastatic ewing sarcoma of pelvis. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:118–124
2. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC et al (2015) Comparative evaluation of local control strategies in localized ewing sarcoma of bone: a report from the children's oncology group. *Cancer* 121:467–475
3. Dunst J, Schuck A (2004) Role of radiotherapy in Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 42:465–470
4. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U et al (2015) Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 33:3036–3046
5. Gupta AA, Pappo A, Saunders N et al (2010) Clinical outcome of children and adults with localized Ewing sarcoma. *Cancer* 116:3189–3194
6. Jürgens H, Göbel V, Michaelis J et al (1985) Die kooperative Ewing-Sarkom-Studie CESS 81 der GPO – Analyse nach 4 Jahren. *Klin Padiatr* 197:225–232
7. Laskar S, Sinha S, Chatterjee A et al (2022) Radiation therapy dose escalation in Unresectable ewing sarcoma: final results of a phase 3 randomized controlled trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 113:996–1002
8. Lin TA, Ludmir EB, Liao KP et al (2019) Timing of local therapy affects survival in ewing sarcoma. *Int J Radiat Oncol* 104:127–136
9. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S et al (2021) Ewing sarcoma – diagnosis, treatment, clinical challenges and future perspectives. *J Clin Med* 10:1685

3. Halabi S, Carthon BC, Kelly WK (2022) To treat or not to treat men with low-risk or intermediate-risk prostate cancer—weighing the evidence. *JAMA Oncol* 8:1137–1138
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* 323:149–160
5. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al (2019) Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate Cance. *N Engl J Med* 381:121–131
6. Montgomery B, Tretiakova MS, Joshua AM et al (2017) Neoadjuvant enzalutamide prior to prostatectomy. *Clin Cancer Res* 23:2169–2217
7. Nair B et al (2002) Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003506>
8. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2 – Oktober 2021 AWMF-Registernummer: 043/022OL. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OL\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2021-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OL_S3_Prostatakarzinom_2021-10.pdf). Zugriff 15. Sept. 2022
9. Shore ND, Renzulli J, Fleshner NE et al (2022) Enzalutamide monotherapy vs active surveillance in patients with low-risk or intermediate-risk localized prostate cancer: the ENACT randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 8:1128–1136
10. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K et al (2007) Bicalutamide (Casodex) 150 mg plus standard care in early non-metastatic prostate cancer: results from Early Prostate Cancer Trial 24 at a median 7 years' follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 10:87–93