

Editorial

Führt die CHAARTED-Studie zu einem Paradigmenwechsel beim metastasierten Prostatakarzinom im hormonsensiblen Stadium? Diese Frage ist wie häufig in der Medizin nicht ganz klar zu beantworten. Welche Patienten profitieren wohl am meisten? Für die Gruppe von Patienten, die auch heute noch im primär metastasierten Stadium entdeckt werden und bei denen gleichzeitig eine hohe Tumorlast – viszerale extranodale Metastasen und/oder Knochenmetastasen (≥ 4 , davon muss eine außerhalb des Achsenskeletts [Wirbelsäule/Becken] sein) – vorliegt, profitieren schon heute von einer Chemotherapie im hormonsensiblen Stadium.

Vor der TAX327-Studie galt das Prostatakarzinom als nicht chemosensibel und nur diese Antwort war bei einer Prüfung richtig. Heute, 10 Jahre später, rückt die Chemotherapie in frühere Stadien. Warum ist die CHAARTED-Analyse so beeindruckend? Weil der Überlebensvorteil fast 1½ Jahre gegenüber dem heutigen Standard ist. Auch in der Gruppe der Androgentherapie allein (unser Standard) erhielten die Patienten bei Progression später weiterführende Therapien, aber nur in 33 % auch Docetaxel und trotzdem konnte bei Patienten mit hoher Tumorlast dieser beeindruckende Überlebensvorteil gezeigt werden. Nebenwirkungen der Chemotherapie waren im üblichen Maß und eher gering ausgeprägt. Lebensqualitätsdaten liegen noch nicht vor. Wichtig ist vor allem auch im Zusammenhang mit der französischen Studie GETUG-15, die keinen Überlebensvorteil zeigen konnte, dass bei Weitem nicht alle Patienten (geringe Tumorlast, geringes Risiko) eine frühe Chemotherapie im hormonsensiblen Stadium benötigen.

In Österreich ist es weiterhin so, dass die meisten Patienten eine Primärtherapie (Operation, Radiatio) erhalten. Bei einigen von diesen kommt es trotz Therapie zu einem PSA-Anstieg und wiederum einige erhalten eine Hormontherapie bei Verdacht auf oder bei radiologisch nachgewiesener Metastasierung. Von diesen Patienten ist in der CHAARTED-Analyse nicht die Rede. Im Forrest-Plot der Subanalyse zeigte sich kein Vorteil für eine frühe Chemotherapie bei Patienten mit stattgehabter kurativer Primärtherapie. Diese Patienten waren in der Studie aber auch unterrepräsentiert.

Es ist in den nächsten Jahren zu erwarten, dass bereits bekannte, zugelassene Therapien für das kastrationsresistente Prostatakarzinom weiter nach „vorne“ rücken. Die CHAARTED-Analyse führt den Trend beim Prostatakarzinom weiter, dass es immer mehr einer individuellen Therapie jedes einzelnen Prostatakarzinompatienten bedarf. Eine „One fits all“-Lösung gibt es somit weder bei der Diagnose noch

bei der kurativen Therapie oder bei palliativen Therapiemaßnahmen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse, dass das Wort „palliativ“ nicht klassisch gesehen werden darf: Patienten mit einer hohen Tumorlast (als Ausdruck einer hohen Aggressivität) beim primär metastasierten Prostatakarzinom zeigten ein medianes Überleben (50 % lebten zu diesem Zeitpunkt noch) von 49,2 Monaten bei einer Kombinationstherapie mit Docetaxel plus Androgenentzugstherapie. In diesen 4 Jahren spielt natürlich die Lebensqualität eine große Rolle und zukünftige Studien dürfen sich nicht nur auf das Überleben konzentrieren. Die meisten der Patienten in beiden Armen erhielten viele der weiteren Therapien (Abirateron-Prednisolon, Enzalutamid, Cabazitaxel) und spiegeln somit die heutigen Verhältnisse wider.

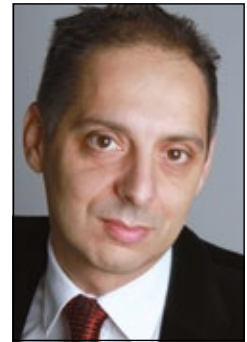
Ein weiterer Trend wird uns durch die CHAARTED-Analyse aber auch wieder vor Augen geführt: Die Forschung konzentriert sich auf das häufige Prostatakarzinom. In den letzten Jahren ist kaum eine Zeit vergangen, in der nicht über klinisch relevante Neuigkeiten beim metastasierten Prostatakarzinom berichtet wurde, während bei anderen Tumoren, vor allem beim Urothelkarzinom, relevante Durchbrüche seit Jahrzehnten vermisst werden [1]. Ziel ist und bleibt es aber für uns Uroonkologen, die Patienten rechtzeitig zu diagnostizieren und kurativ zu behandeln und dass all die Daten zum metastasierten Prostatakarzinom für *ihn* irrelevant werden. Gleichzeitig müssen wir *ihn* aber vor einer potenziellen Übertherapie schützen. Wie die vielen Studien zeigen, gibt es auch heute noch viele Männer, die an ihrem Prostatakarzinom versterben. Unsere Aufgabe ist es, neues Wissen zu erarbeiten, dieses richtig zu interpretieren und dann individuell richtig unseren Patienten anbieten zu können. Die Hormonblockade beim metastasierten Prostatakarzinom ist und bleibt der Standard. Die Frage, die sich heute stellt, lautet: Bei wem und wann kombiniere ich sie mit einer Docetaxel-Chemotherapie?

Mit freundlichen Grüßen,

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi

Literatur:

1. Galsky MD, Domingo-Domenech J. Advances in the management of muscle-invasive bladder cancer through risk prediction, risk communication, and novel treatment approaches. Clin Adv Hematol Oncol 2013; 11: 86–92.



Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at, **Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:** Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/urologie, **Lektorat:** Krause & Pachernegg GmbH, Mag. Stefanie Bachl, **Layout:** Krause & Pachernegg GmbH, Dr. Th. Haunold, H. Manz, **Druck:** Bernsteiner Print Company GmbH A-1220 Wien, Rautenweg 10, **Verlagsort:** A-3003 Gablitz, **Erscheinungsweise:** 4× im Jahr, **Abonnement:** EUR 36,-/Jahr (im Ausland zuzüglich Porto- und Versandkosten), Einzelheft 10,-

CHAARTED: ChemoHormonal Therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer

M. Remzi

■ Hintergrund

Seit Langem gilt beim metastasierten Prostatakarzinom (mPCa) im hormonsensiblen Stadium die Androgendeprivation (ADT; medikamentös oder chirurgisch) als Standard [1]. Eine Metaanalyse mit 8275 Männern aus 27 randomisierten Studien, die die kombinierte Androgenblockade mit der alleinigen Androgenblockade (medikamentös oder chirurgisch) untersuchten, ergab ein medianes Gesamtüberleben dieser Patienten von ca. 30 Monaten [2]. Bisher spielte die Tumorstadien durch die Metastasierung für die weitere Entscheidung keine Rolle. Bei einem Progress zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom gab es bis vor Kurzem nur die Chemotherapie mit Docetaxel, die einen Überlebensvorteil für die Patienten in diesem Stadium zeigte [3, 4]. In den letzten 4 Jahren sind 5 neue Substanzen für die Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) zugelassen worden: die beiden Taxane Docetaxel (Doce) und Cabazitaxel (Cabz), der Hemmer des Cytochroms P450 17A1 (CYP17A1), Abiraterone + Prednisolon (AA) sowie das gegen den Androgenrezeptor gerichtete Enzalutamid (Enza).

In der SWOG-9916-Studie wurde Docetaxel + Estramustin versus Mitoxantron + Prednisolon gegeben. Die Dosierung von Docetaxel lag bei 60 mg/m² alle 3 Wochen + 5 Tage orales Estramustin. Eine Dosisescalation auf 70 mg/m² wurde durchgeführt, wenn es im ersten Zyklus zu keinen Grad-3- oder -4-Komplikationen gekommen ist. In der TAX327-Studie wurde Docetaxel entweder wöchentlich (30 mg/m²) oder alle 3 Wochen (75 mg/m²) gegen Mitoxantron + Prednisolon verglichen. 5 mg Prednison 2× täglich wurde kontinuierlich während der Studie verwendet. In beiden Studien war der 3-wöchentliche Arm in Bezug auf serologischen Respons (SWOG 27 % vs. 50 %; p < 0,001; TAX327 32 % vs. 45 %; p < 0,001) und Gesamtüberleben (16 vs. 18 Monate; p = 0,008; 16,5 vs. 18,9 Monate; p = 0,009) effektiver.

Es ist aber auch bekannt, dass Patienten mit einer hohen Tumorstadien früher in die PSA-Progression (ca. 10 Monate) und in die klinische Progression (ca. 14 Monate) kommen und eine schlechtere Prognose im Gesamtüberleben (24 Monate) haben als jene mit einer geringeren Tumorstadien (PSA-Progression ca. 22 Monate, klinische Progression > 36 Monate) [5, 6].

Die theoretischen Überlegungen für eine frühe kombinierte Chemo-Hormontherapie beim mPCa im hormonsensiblen Stadium sind folgende:

- Pro: (1) Eine frühzeitige Attacke gegen *de novo* Testosteron-unabhängige Klone führt zu einer längeren Remission und (2) einige Patienten sind bei einer Progression in einem zu schlechten Allgemeinzustand für eine Chemotherapie.
- Kontra: (1) Einige Patienten sind in Langzeitremission und brauchen vielleicht nie eine Chemotherapie und (2) die

Antihormontherapie hemmt den Zellzyklus und senkt die Chemosensitivität.

Eine solche Fragestellung lässt sich nur mit einer prospektiv randomisierten Phase-III-Studie beantworten. Wichtig sind hierbei aber sicherlich nicht nur das Gesamtüberleben, sondern auch die Lebensqualität und die Nebenwirkungsraten.

■ Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektiv randomisierte Studie der ECOG (ECOG-E3805, NCT00309985). Die Randomisierung erfolgte in 2 Arme [7]:

- Arm A: Androgendeprivation* (ADT) plus Docetaxel 75 mg/m² am Tag 1 alle 3 Wochen für maximal 6 Zyklen. Prämedikation (Dexamethason 8 mg, 12, 3 und 1 Stunde vor Docetaxelgabe) zur Prophylaxe von akuten anaphylaktoiden Reaktionen und zur Minimierung von Flüssigkeitsretentionsproblemen.
- Arm B: Androgendeprivation* allein.

Im Zeitraum von Juli 2006 bis November 2012 konnten 790 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Als primärer Studienendpunkt wurde das Gesamtüberleben definiert, die sekundären Endpunkte inkludierten die Zeit bis zur Krankheitsprogression sowie die Zeit bis zum symptomatischen Progress. Weitere sekundäre Endpunkte waren PSA-Abfall unter 0,2 ng/ml nach 6 und 12 Monaten, Nebenwirkungen, Verträglichkeit und Lebensqualität bis 12 Monate nach Randomisierung. Eine Zwischenanalyse mit unten angegebenen Ergebnissen wurde am ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2014 präsentiert.

Tabelle 1 zeigt die Stratifizierung innerhalb der CHAARTED-Studie.

■ Studienergebnisse

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Nachsorgezeitraum liegt bei 29 Monaten. Die Kombination aus ADT + Chemotherapie verlängerte das mediane Gesamtüberleben um 14 Monate (57,6 vs. 44 Monate; HR = 0,61 [0,47–0,80]; p = 0,0003). Im Arm der Kombinationstherapie starben 101 Patienten, im Arm der alleinigen ADT 112. In beiden Armen war die Todesursache das Prostatakarzinom in ca. 84 %, andere Erkrankungen waren nur in ca. 8 % der Fälle die Ursache, während die Todesursache nur in 8 % unbekannt war. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression war ebenfalls im Studienarm mit Chemotherapie signifikant

* Androgendeprivation: Kombinierte Androgenblockade oder Monotherapie (chirurgisch oder chemisch). Diese kann bis zu 120 Tage vor der Randomisierung begonnen worden sein.

verlängert (32,7 vs. 19,8 Monate; $p < 0,0001$). Weitere Ergebnisse finden sich in Tabelle 3.

Im Kombinationsarm erhielten 87,5 % ($n = 308$) der Patienten alle 6 vorgesehenen Zyklen Chemotherapie. Nur 1, 2, 3, 4 und 5 Zyklen erhielten jeweils 3,1 %, 2 %, 1,7 %, 2,3 % und 3,4 % der Patienten. Die volle Docetaxel-Dosis konnte in 75 % gegeben werden.

Eine Subgruppenanalyse ergab folgende wichtige Ergebnisse: Der Vorteil der Kombinationstherapie war in der Gruppe mit hoher Tumorlast gegeben. Hier lag der Überlebensvorteil bei 17 Monaten (ADT + Docetaxel 49,2 vs. ADT allein 32,2 Monate, HR = 0,60 [0,45–0,81]; $p = 0,0012$). In der Subgruppe mit niedriger Tumorlast ist das mediane Überleben noch nicht erreicht. Eine hohe Tumorlast wurde als viszerale Metastasierung (extranodal) und/oder Knochenmetastasen (≥ 4 , davon muss eine außerhalb des Achsenskeletts [Wirbelsäule/Becken] sein) definiert.

Die Verträglichkeit im Kombinationsarm war gut. Grad-3- und -4-Nebenwirkungen waren in 16 % und 12 % zu finden. Eine Grad-5-Nebenwirkung (Todesfall) fand sich nur bei einem Patienten. Eine febrile Neutropenie wurde bei 6 % der Patienten beobachtet und nur bei 2 % eine höhergradige Neuropathie dokumentiert. Daten zur Lebensqualität liegen noch nicht vor.

■ Diskussion/Stellungnahmen

Aufgrund dieser „starken“ Ergebnisse mit Überlebensvorteilen von mehr als einem Jahr führte die CHARTED-Analyse zu einer breiten Diskussion [7]. Feststellen muss man, dass die Arbeit bisher noch nicht „peer-reviewed“ publiziert ist und daher noch nicht alle Daten vorhanden sind, die eine vollständige Interpretation erlauben.

Warum sollte Docetaxel beim hormonsensiblen metastasierten Prostatakarzinom wirken? Neuere Daten belegen den dualen Wirkungsmechanismus der Taxane: einerseits durch eine Stabilisierung der Mikrotubuli, wodurch die Zellteilung unterbrochen wird, und andererseits durch Verhinderung des Transportes des AR in den Zellkern als eine direkte Wirkung auf den Androgen-Rezeptor [8]. Ein weiterer theoretischer Vorteil für Docetaxel beruht eventuell darauf, dass die anti-apoptotischen Fähigkeiten von BCL-2, die in der Entstehung von androgeninsensitiven Klonen eine Rolle spielen, außer Kraft gesetzt werden können [9].

Einen Paradigmenwechsel wird es wohl schon heute in der kleinen Gruppe von Patienten geben, die mit einem primär metastasierten Prostatakarzinom und

Tabelle 1: Stratifizierung innerhalb der CHARTED-Studie.

Tumorstadium ¹	Hoch Niedrig
Alter (Jahre)	> 70 < 70
ECOG Performance Status	0–1 2
Kombinierte Androgenblockade > 30 Tage	Ja Nein
Stattgehabte adjuvante Hormonblockade	< 12 Monate > 12 Monate
FDA-zugelassene Medikation zur Prävention von Knochenmetastasen assoziierten Komplikationen	Ja Nein

¹ Hohes Tumorstadium: Viszerale Metastasen (extranodal) und/oder Knochenmetastasen (≥ 4 , davon muss eine außerhalb des Achsenskeletts [Wirbelsäule/Becken]) sein.

hoher Tumorlast diagnostiziert werden. In dieser Gruppe lag der Überlebensvorteil in der CHARTED-Studie bei 17 Monaten. In dieser Gruppe kann man wohl heute auch schon eine frühe Chemotherapie empfehlen. Wichtig ist, wie auch in einer Stellungnahme vom deutschen Arbeitskreis Onkologie (AKO) und vom deutschen Arbeitskreis Uroonkologie (AUO) der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) festgestellt, der „off-label use“ in dieser Indikation [10].

Warum fand die französische Studie (GETUG-15) [11] nicht dieselben Ergebnisse? Auch die GETUG-15-Studie war eine randomisierte Studie zwischen ADT allein ($n = 193$) vs. ei-

Tabelle 2: Patientencharakteristika.

	ADT allein ($n = 393$)	ADT + Chemo ($n = 397$)
Alter median (Range) [Jahre]	64 (33–88)	63 (39–91)
PSA median (Range) [ng/ml]	56 (0,4–8540)	51 (0,1–8056)
ECOG [Anzahl Männer]		
– 0	276 (69,7 %)	272 (69,6 %)
– 1	44 (11,3 %)*	114 (29,2 %)*
– 2	9	5
Gleason-Score		
– ≤ 6	21 (5,9 %)	21 (6,1 %)
– 7	96 (26,9 %)	82 (23,9 %)
– 8–10	240 (67,2 %)*	240 (70,0 %)*
Tumorstadium [#]		
– Niedrig	134 (33,8 %)	142 (36,1 %)
– Hoch	263 (66,2 %)	251 (63,9 %)
Vorherige Therapien		
– Keine	289 (72,8 %)	286 (73 %)
– Primäre Radiotherapie	27 (6,8 %)	33 (8,4 %)
– Primäre Operation	81 (20,4 %)	73 (18,6 %)*
– Adjuvante ADT	21 (5,3 %)	15 (3,8 %)
Mediane Zeit vom Start der ADT zur Randomisierung (Range) [Monate]	1,1 (0–3,9)	1,2 (0–3,9)
Patienten ohne ADT vor Randomisierung (%)	46 (12 %)	45 (11 %)

* Ergibt nicht immer 100 %, da vereinzelt Daten unbekannt waren.

[#] Wie in der Studie definiert.

Tabelle 3: Studienergebnisse.

	ADT allein (n = 393)	ADT + Chemo (n = 397)	p	HR (95%-CI)
Gesamtüberleben [Monate]	44	57,6	0,0003	0,61 (0,47–0,80)
Anzahl Tote	112	101		
PSA < 0,2 nach 6 Monaten	14 %	27,5 %	< 0,0001	
PSA < 0,2 nach 12 Monaten	11,7 %	22,7 %	< 0,0001	
Mediane Zeit bis zur Progression cPCa* [Monate]	14,7	20,7	< 0,0001	0,56 (0,44–0,70)
Anzahl der Patienten bis zur Progression cPCa*	145	174		
Mediane Zeit bis zur klinischen* Progression [Monate]	19,8	32,7	< 0,0001	0,49 (0,37–0,65)
Anzahl der Patienten bis zur klinischen* Progression	133	93		
Weiterführende Therapien:				
– Chemotherapie:				
○ Docetaxel	129	49		
○ Cabazitaxel	29	43		
○ Mitoxantron und/oder Platin	23	22		
– Hormontherapie:				
○ AA/Enza	79	92		
○ Antiandrogene/Ketoconazol	99	87		
– Immuntherapie:				
○ Sipuleucel T	18	20		
– Radiotherapie				
	67	54		

* Hier handelt es sich um eine biochemische und/oder symptomatische und/oder radiographische Progression.

Hier handelt es sich um eine symptomatische und/oder radiographische Progression.

ner Kombination aus Docetaxel (75 mg/m² bis zu 9 Zyklen). In dieser Studie konnte lediglich ein Vorteil für das progressionsfreie Überleben, aber nicht für das Gesamtüberleben gefunden werden. Die wohl wichtigsten Unterschiede der GETUG-15 (n = 385) und CHAARTED-Studien (n = 790) sind folgende: In GETUG-15 waren nur 22 % High-risk-Patienten, während dieser Anteil in der CHAARTED-Analyse bei 66 % lag. 62 % der Patienten in der ADT-allein-Gruppe in GETUG-15 erhielten im weiteren Verlauf Docetaxel, während dies bei CHAARTED nur bei 33 % der Fall war. Der mediane PSA-Wert bei Randomisierung war bei GETUG-15 mit ca. 26 ng/ml nur halb so hoch wie bei der CHAARTED-Analyse. Insgesamt wiesen die Patienten in der französischen Studie ein geringeres Risiko und eine geringe Ausgangstumorlast auf. Dies und die bisher bekannten Überlebenskurven bei den Patienten mit geringer Tumorlast in der CHAARTED-Studie zeigen aber auch, dass eine frühe Chemotherapie mit Docetaxel im hormonsensiblen Stadium bei Patienten ohne hohes Risiko oder hohe Tumorlast wohl keinen Überlebensvorteil zeigt.

Fazit für die Praxis

Es ist nicht anzunehmen, dass die Vollpublikation wesentliche Änderungen zu dem oben Genannten bringen wird, daher muss man davon ausgehen, dass die Chemotherapie mit Docetaxel bei Männern mit primär metastasiertem Prostatakarzinom und hoher Tumorlast, die fit für eine Chemotherapie sind, in Kombination mit der Chemotherapie schon im hormonsensiblen Stadium gegeben wird. Der Begriff hohe Tumorlast beinhaltet derzeit ≥ 4 Knochenmetastasen, wobei eine außerhalb des Achsenskeletts ist, und/oder viszerale Metastasen.

Literatur:

- Interdisziplinäre Leitlinien der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf.org>
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355: 1491–8.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513–20.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer [see comments]. *N Engl J Med* 1998; 339: 1036–42.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419–24. Erratum in: *N Engl J Med* 1989; 321: 1420.
- Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, et al. Impact on overall survival (OS) with chemotherapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32: 5s (suppl; abstr LBA2).
- van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3821–30.
- Bruckheimer EM, Kyprianou N. Bcl-2 antagonizes the combined apoptotic effect of transforming growth factor-beta and dihydrotestosterone in prostate cancer cells. *Prostate* 2002; 53: 133–42.
- Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Onkologie (AKO) und der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie (AUO) zum Einsatz einer Docetaxel-basierten Chemo-Hormontherapie beim hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom. http://www.klinikum-braunschweig.de/fileadmin/urologie/Publikation/Stellungnahme_Chaarted.pdf [gesehen: Jänner 2015].
- Gravis G, Fizazi K, Joley F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2013; 14: 149–58.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi
Abteilung für Urologie
LKH Korneuburg
A-2100 Korneuburg,
Wiener Ring 3–5
E-Mail: mremzi@gmx.at



Partner der Urologen