

Wat is de plaats van actieve opvolging bij gelokaliseerde prostaatkanker?

Klinische vraag

Wat zijn de criteria voor actieve opvolging van gelokaliseerde prostaatkanker, welke factoren bepalen het wel of niet toepassen ervan en wat is de doeltreffendheid ten opzichte van een onmiddellijke curatieve aanpak?

Achtergrond

Als gevolg van de PSA-screening is de **cumulatieve incidentie** van prostaatkanker toegenomen, maar is de invloed van prostaatkanker op het aantal verloren levensjaren door kanker beperkt gebleven¹. Het klinische voordeel van een onmiddellijke curatieve behandeling met radicale prostatectomie of radiotherapie, met of zonder anti-androgene therapie, is dus waarschijnlijk minimaal¹. Bovendien veroorzaken deze therapieën vaak ernstige ongewenste effecten zoals impotentie, mictiestoornissen en darmfunctiestoornissen¹. Daarom worden actieve opvolging ('active surveillance', AS) en zorgvuldig afwachten ('watchful waiting', WW) als behandeling voorgesteld bij deze gelokaliseerde prostaatkankers.

Duiding

Ivan Leunckens, huisarts, lid redactie WZC Formularium

Referentie

Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;156:582-90.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review

Geraadpleegde bronnen

- systematisch gezocht in MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials, Health Technology Assessment Database (tot augustus 2011)
- selectief gezocht in specifieke databanken, referentielijsten van geïncludeerde studies en systematische reviews, studies voorgesteld door experts.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: **observationale** studies bij mannen met prostaatkanker waarvoor AS of WW is opgestart; observationele en interventionele studies bij mannen met gelokaliseerde prostaatkanker waarbij AS of WW vergeleken worden met een actieve behandeling
- van de 2175 gevonden artikels via het systematische zoeken kwamen er 914 potentieel in aanmerking op basis van titel en abstract; 66 artikels werden op de selectieve manier gevonden; na onderzoek van de volledige tekst behoud van 195 papers, 2 eviderapporten en 2 economische evaluaties; uiteindelijk waren 121 publicaties relevant voor de review
- exclusie van ongepubliceerde data en niet-Engelstalige publicaties.

Bestudeerde populatie

- patiënten van verschillende leeftijd met gelokaliseerde prostaatkanker en uiteenlopende Gleason-score, PSA en aantal positieve biopsieën.

Uitkomstmeting

1. Hoe worden actieve opvolging en andere opvolgstrategieën gedefinieerd op basis van:

- ~ startcriteria (leeftijd, Gleason-score, aantal en percentage positieve biopsieën, PSA en PSA-verdubbelingstijd, beeldvorming, gedragskenmerken) bij de betrokken patiënten
- ~ opvolgparameters (Gleason-score, aantal en percentage positieve biopsieën, PSA, beeldvorming, gedragskenmerken)

2. Welke artsgebonden factoren (huisarts, arts die de diagnose stelt, arts aan wie een tweede opinie wordt gevraagd, klinische factoren), patiëntgebonden factoren (familiale betrokkenheid,

persoonlijke voorkeur, risicoperceptie, familiale voorgeschiedenis, sociale steun), zorgsysteem gebonden factoren (verzekeringssysteem, beschikbaarheid van technologie, stad versus platteland, academisch versus privaat centrum) en communicatieve factoren (voorspellingsmodellen, beslissingsondersteunende middelen) bepalen waarom patiënten actieve opvolging krijgen?

3. Wat is het verschil in effect op korte en lange termijn van actieve opvolging versus een onmiddellijke curatieve behandeling op het vlak van prostaatspecifieke en globale mortaliteit, morbiditeit, incidentie van metastasen, levenskwaliteit en kosten?

Resultaten

1. Definitie van actieve opvolging

~ startcriteria (in 16 cohorten):

- Gleason-score (N=12): afkapwaarde meestal ≤ 6
- PSA (N=10): afkapwaarde $\leq 10 \mu\text{g/L}$ tot $\leq 20 \mu\text{g/L}$
- aantal positieve biopsieën (N=8): ≤ 2 tot ≤ 3

~ opvolgparameters (in 16 cohorten):

- Gleason-score (N=12)
- PSA (N=16) om de 3 tot 6 maanden
- rectaal toucher (N=14) om de 3 tot 12 maanden
- nieuwe biopsieën (N=14) om de 6 tot 18 maanden
- botscan (N=1)
- MRI van de prostaat (N=1)

2. 25 studies analyseerden verschillende factoren; slechts twee studies evalueerden de factoren specifiek voor AS

3. Geen enkele studie vergeleek AS met een onmiddellijke curatieve behandeling.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er onvoldoende evidentie bestaat om te beoordelen of actieve opvolging een afdoende optie is bij mannen met gelokaliseerde prostaatkanker. Een gestandaardiseerde definitie om actieve opvolging duidelijk te kunnen onderscheiden van watchful waiting is nodig om de wetenschappelijke discordantie uit te klaren.

Financiering van de studie

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het protocol van deze systematische review is goed beschreven. Vijf onderzoekers zochten zeer uitgebreid in de literatuur. Volgens de auteurs is het wel mogelijk dat een aantal relevante onderzoeken niet zijn geïnccludeerd omdat de zoekactie zich beperkte tot Engelstalige artikels en omdat abstracts van observationele studies mogelijk niet de juiste trefwoorden gebruikten. Eén van de vijf onderzoekers extraheerde de data. Alleen de studies die de doeltreffendheid vergeleken tussen een opvolgstrategie en een onmiddellijke behandeling werden met een gevalideerde² schaal beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Om de kwaliteit uit te drukken gebruikte men alleen een letter (A=laag risico van bias tot C=hoog risico van bias), wat de Cochrane Collaboration niet meer aanbeveelt³. De auteurs konden geen meta-analyse van kwantitatieve data uitvoeren wegens **klinische heterogeniteit**, mogelijke selectieve rapportering en aanzienlijke overlap van de populaties tussen verschillende studies die dezelfde databanken gebruikten. De belangrijkste kritiek van de auteurs op de gevonden studies is echter het feit dat men de termen 'active surveillance' (AS) en 'watchful waiting' (WW) niet op een gestandaardiseerde manier formuleerde. Zelfs studies die een duidelijk onderscheid maakten tussen AS en WW, gebruikten een brede waaier aan protocollen dat het voor de reviewers uiteindelijk niet meer mogelijk was om AS en WW van elkaar te onderscheiden.

Resultaten in perspectief

La Revue Prescrire berekende dat bij aantasting van één kwab, Gleason-score ≤ 7 , PSA ≤ 20 , het risico om te overlijden aan prostaatkanker beperkt is tot 0,5% per jaar⁴. Bij uitgebreidere aantasting, Gleason-score > 7 , PSA > 20 stijgt dat risico naar 4% per jaar. Tot op heden is er geen enkele manier om een duidelijk onderscheid te maken tussen kankers met laag risico en agressieve kankers. Verschillende studies hebben reeds aangetoond dat een afwachtende houding in de plaats van een onmiddellijke curatieve behandeling gerechtvaardigd is bij gelokaliseerde prostaatkanker⁵. Sedert 2004 probeert men een onderscheid te maken tussen actieve opvolging en watchful waiting⁶. Dit literatuuronderzoek toont aan dat men de termen AS en WW vaak door elkaar haalt en dat er voor beiden geen duidelijke startcriteria bestaan. De afkapwaarde voor PSA was globaal genomen wel lager bij AS (tot 20 $\mu\text{g/L}$) dan bij WW (tot 50 $\mu\text{g/L}$). Leeftijd gebruikt men zelden als startcriterium. In het geval van actieve opvolging zijn de opvolparameters, de criteria om naar een curatieve behandeling over te schakelen en de curatieve behandeling zelf zeer heterogeen. Uit de 25 studies die in een multifactoriële analyse de beïnvloedende factoren voor AS of WW onderzochten (slechts twee studies met uitsluitend AS), kunnen we geen duidelijke conclusies trekken. Wel neigen artsen te kiezen voor een afwachtend beleid bij oudere patiënten, patiënten met meer co-morbiditeit, een lagere Gleason-score, goed-gedifferentieerde tumoren, laaggradige ziekte en lagere PSA. Niet gehuwd zijn, de wens om ongewenste effecten te vermijden, darmproblemen, urinaire problemen of angst waren patiëntgebonden factoren die vaak meespeelden bij de keuze voor actieve opvolging. Twee kwalitatieve studies en één enquête toonden aan dat de uroloog of de oncoloog het meeste invloed had op de keuze van de patiënt voor AS. Geen enkele studie vergeleek klinische uitkomstmaten tussen AS en onmiddellijke curatieve behandeling. Toekomstige klinische studies zijn dus niet alleen nodig om een optimaal protocol voor AS vast te leggen, maar ook om de ver-

gelijkende effectiviteit tussen AS en onmiddellijke actieve behandeling te onderzoeken. Grote bevolkingsgroepen en langetermijn follow-up zijn hierbij noodzakelijk.

Besluit Minerva

Deze systematische review van goede methodologische kwaliteit toont duidelijk aan dat er voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker zeer veel verwarring bestaat over de definitie van de termen actieve opvolging en watchful waiting. De bestaande literatuur laat niet toe om de factoren te identificeren die zouden toelaten een bepaalde keuze aan te bevelen. De enige goede aanpak is wellicht de patiënt goed te informeren over de voor- en de nadelen van de verschillende benaderingen.

Voor de praktijk

Zowel systematische als opportunistische screening met PSA-bepaling worden o.m. door Domus Medica⁷ afgeraden en sinds kort wordt PSA voor screening niet meer terugbetaald door de overheid⁸. De jury van de consensusvergadering stelt voor dat na diagnose van een gelokaliseerde prostaatkanker, actieve opvolging aanvaardbaar is, wanneer alle criteria gerespecteerd worden en op voorwaarde dat de patiënt akkoord gaat met een opvolging over een lange periode⁹. In deze omstandigheden is een geïnformeerde toestemming van de patiënt onvermijdelijk. Bij de beslissing om tot actieve opvolging over te gaan houdt de behandelende arts rekening met volgende criteria: de levensverwachting (> 10 jaar volgens de EAU-richtlijn), goede algemene lichamelijke toestand, gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico (Gleason-score ≤ 6 , T1-T2a, PSA < 10 ng/mL, < 2 (of < 3 volgens de richtlijn) positieve biopsieën en $< 50\%$ kanker in elke biopsie), de keuze van de patiënt (vaak afhankelijk van angst), het risico van ongewenste effecten in het geval van heelkunde (vooral incontinentie en impotentie). De beslissing om tot actieve opvolging of behandeling over te gaan, neemt men enkel na multidisciplinair overleg (MOC). Deze review verandert niets aan deze consensus.

Referenties

1. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
2. Owens DK, Lohr KN, Atkins D, et al. AHRQ series paper 5: grading the strength of a body of evidence when comparing medical interventions--agency for healthcare research and quality and the effective health-care program. *J Clin Epidemiol* 2010;63:513-23.
3. Chevalier P. Methodologische kwaliteit en bias in RCT's. *Minerva* 2010;9(5):60.
4. Traiter (ou non) les cancers localisés de la prostate. *Rev Presc* 2012;343:362-8.
5. Chevalier P. Prostaatkanker: conservatieve of onmiddellijke behandeling. *Minerva online* 28/11/2011.
6. Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004;5:101-6.
7. Dossier Domus Medica. Prostaatkankerscreening.
8. URL: http://inami.fgov.be/care/nl/nomenclature/history/pdfrange/draagwijde__24n15.pdf
9. Doelmatige behandelingen van benigne en maligne prostaatpathologieën. Consensusconferentie RIZIV. Brussel, 12 mei 2011.