



Verbeterd radicale prostatectomie de overleving op lange termijn van vroegtijdig gediagnosticeerde prostaatkanker in een klinische context?

Referentie

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Verscheidende cohortstudies, in Minerva besproken, suggereerden dat een afwachtende houding bij gelokaliseerde prostaatkanker (Gleason-score ≤ 7 en stadium T1 of T2) verantwoord is tegenover een behandeling met onmiddellijk curatief doel (prostatectomie of radiotherapie) (1,2). Drie grote gerandomiseerde studies, met name de ProtecT-, de PIVOT- en SPCG-4-studie, vergeleken onmiddellijke prostatectomie met actieve opvolging. Deze studies zijn reeds besproken in Minerva. De eerste twee zijn uitgevoerd binnen een strikte context van PSA-screening en de derde binnen een klinische context. Er was een mix van detectie door screening, toevallige en klinische vondst, wat dichter bij de praktijk staat.

De Britse ProtecT-studie vergeleek actieve opvolging met chirurgie of radiotherapie bij mannen jonger dan 70 jaar met een gelokaliseerde prostaatkanker met klein of intermediair risico, gedetecteerd met een PSA tussen 3 en 20 $\mu\text{g/l}$. Na 10 jaar zag men geen verschil op het vlak van specifieke mortaliteit door prostaatkanker en evenmin op het vlak van globale mortaliteit (3-5). De negatieve invloed op de urinaire, seksuele en intestinale functie was statistisch significant kleiner bij actieve opvolging. De Amerikaanse PIVOT ('Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial') rekruteerde tussen 1990 en 2002 mannen jonger dan 75 jaar met een goed gelokaliseerde prostaatkanker, ontdekt via PSA-screening (maar $< 50 \text{ ng/ml}$). Deze mannen hadden een levensverwachting van minstens 10 jaar en waren geschikt om een radicale prostatectomie te ondergaan (6). De recent gepubliceerde langetermijnanalyse (5) versterkte de initiële conclusies, namelijk dat radicale prostatectomie niet leidt tot een significante vermindering van totale mortaliteit en specifieke mortaliteit door prostaatkanker in geval van een gelokaliseerde prostaatkanker met klein risico bij mannen jonger dan 75 jaar (7,8). Integendeel zag men met radicale prostatectomie meer urinaire incontinentie en seksuele problemen. De derde Scandinavische studie, de SPCG-4 ('Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4') includeerde mannen jonger dan 75 jaar met een levensverwachting van meer dan 10 jaar, een goed of matig gedifferentieerd prostaatacarcinoom met een PSA $< 50 \text{ ng/ml}$ zonder verhoogd heelkundig risico. De kanker werd gediagnosticeerd in een klinische context (met bijna 40% symptomatische patiënten op het moment van diagnose, 5% tijdens een vraag voor screening, 20% als incidentaloom, 11,5% tijdens een TURP en ongeveer 15% omschreven als 'andere') zonder systematische screening (9). Minerva analyseerde de resultaten na een opvolging van mediaan 12,8 jaar. De resultaten na 15 jaar waren gunstiger voor radicale prostatectomie (10,11). Een update van deze studie met een opvolging van 29 jaar is recentelijk gepubliceerd (12).

Deze recente analyse baseert zich op een opvolging tot 2017, wat overeenkomt met een maximale opvolging van 29 jaar. In deze studie werden tussen oktober 1989 en februari 1999 695 mannen met een gelokaliseerde prostaatkanker gerandomiseerd tussen een afwachtende houding en radicale prostatectomie. De auteurs berekenden de gecumuleerde incidentie en de relatieve risico's voor globaal overlijden of overlijden door prostaatkanker en metastasen met een ITT-analyse en een per-protocol-analyse. Ook het aantal gewonnen levensjaren werd berekend. Tevens evalueerden ze de prognostische waarde van histopathologische kenmerken van de tumor. Op het moment van de analyse waren in totaal 261 van de 347 patiënten in de radicale prostatectomiegroep en 292 van de 348 mannen in de afwachtende groep overleden; 71 overlijdens in de radicale prostatectomiegroep en 110 in de groep met afwachtende houding waren te wijten aan prostaatkanker (RR van 0,55 met 95% BI van 0,41 tot 0,74; $p < 0,001$; absoluut risico na 23 jaar van 11,7% met 95% BI van 5,2 tot 18,2). Het aantal patiënten dat behandeld moet worden om één overlijden van gelijk welke oorzaak te vermijden, was 8,6 (met 95% BI van 5,5 tot 19,3). Radicale prostatectomie leidde over een periode van 23 jaar tot een winst van gemiddeld 2,9 gewonnen levensjaren. De verschillen waren minder merkbaar in de subgroep van patiënten ≥ 65 jaar. Bij patiënten die een radicale prostatectomie ondergingen, waren extracapsulaire uitbreiding en Gleason-score > 7 respectievelijk geassocieerd met

een 5 en 10 maal hoger risico van overlijden door prostaatkanker. Op methodologisch vlak merken de auteurs op dat de complementaire onderzoeken die vandaag beschikbaar zijn (IRM, geleide biopsies, ...) sterk verschillen van deze in de hier besproken studie. De gevoeligheid om hooggradige kankers te ontdekken is momenteel veel beter. Deze vaststellingen vragen dus om nieuwe observationele studies van goede methodologische kwaliteit om patiënten beter te kunnen oriënteren.

Besluit

Deze studie toont aan dat patiënten met een goede levensverwachting die getroffen worden door een goed of matig gedifferentieerde gelokaliseerde prostaatkanker, gediagnosticeerd in een klinische context, voordeel hebben bij een radicale prostatectomie. Het aantal gewonnen levensjaren 23 jaar na de chirurgie bedraagt 2,9 jaar.

Voor de praktijk

Deze studie bevestigt de vorige bespreking in Minerva (10,11). Wanneer de diagnostiek van gelokaliseerde prostaatkanker gebeurt binnen een klinische context (symptomatische patiënten, case finding, TURP, incidentaloma of andere), is radicale prostatectomie geassocieerd met een winst in overleving van ongeveer 3 jaar over een periode van 23 jaar na chirurgie. Anderzijds, wanneer een gelokaliseerde prostaatkanker met matig risico gediagnosticeerd wordt bij een man jonger dan 75 jaar na PSA-screening, leidt radicale prostatectomie niet tot een significante daling van de totale mortaliteit en de prostaatkankerspecifieke mortaliteit (7,8). Deze nieuwe gegevens verduidelijken de KCE-richtlijnen en zijn in overeenstemming met de ESMO (European Society of Medical Oncology)-aanbevelingen (13,14).

Referenties

1. Chevalier P. Prostaatkanker: conservatieve of onmiddellijke behandeling. Minerva bondig 28/01/2011.
2. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al; National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden. Outcomes in localized prostate cancer in the National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:950-8. DOI: 10.1093/jnci/djq154
3. Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localised prostate cancer: study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1109-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70361-4
4. Moris L, Van den Broeck T, Claessens F, Joniau S. Actieve opvolging, heekunde of radiotherapie bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom? Minerva bondig 15/03/2017.
5. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Eng J Med* 2016;375:1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
6. Wilt TJ, Brawer MK, Barry MJ, et al. The Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program #407 (PIVOT): design and baseline results of a randomized controlled trial comparing radical prostatectomy to watchful waiting for men with clinically localized prostate cancer. *Contemp Clin Trials* 2009;30:81-7. DOI: 10.1016/j.cct.2008.08.002
7. Sculier JP. Prostatectomie of actieve opvolging bij gelokaliseerde laag-risico-prostaatkanker? Minerva bondig 15/09/2018.
8. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1615869
9. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:781-9. DOI: 10.1056/NEJMoa012794
10. Chevalier P. Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid (conservatieve behandeling). Minerva bondig 28/01/2012.
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al; SPCG-4 Investigators. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1708-17. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967
12. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in prostate cancer - 29-year follow-up. *N Engl J Med* 2018;379:2319-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1807801
13. Tombal B, Desomer A, Jonckheer P, et al. Nationale praktijkrichtlijn voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker - deel 2 - Samenvatting. Good Clinical Practice (GCP) Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 226As. D/2014/10.273/50.
14. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):vi106-14. DOI: 10.1093/annonc/mdt208