



Vergelijkbare overleving op lange termijn van actieve opvolging, chirurgie of radiotherapie bij patiënten met gelokaliseerde laag-risicoprostaatanker bevestigd

Referentie

Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij mannen van 50 tot 69 jaar met gelokaliseerde prostaatanker, ontdekt via een stijging van het PSA-gehalte tussen 3 en 20 µg/l, de beste behandeling op het vlak van mortaliteit door prostaatanker: actieve opvolging, chirurgie of radiotherapie?

Achtergrond

Verschillende observationele en gerandomiseerde studies tonen aan dat uitstel van behandeling bij gelokaliseerde prostaatanker (Gleason-score ≤ 7 en stadia T1 of T2) een verdedigbare aanpak is in vergelijking met een onmiddellijke curatieve behandeling (1,2). Drie grote in Minerva geduide gerandomiseerde studies vergeleken onmiddellijke prostatectomie met afwachtend beleid, met name de ProtecT-studie (3,4), de PIVOT-studie (5,6) en de SPCG-4-studie (7-10). De ProtecT- en de PIVOT-studie werden uitgevoerd in een strikte context van PSA-screening, terwijl de SPCG-4-studie in een klinische context plaatsvond, dus dicht bij de praktijk met een mix van gedetecteerd via screening, toevallige vondst en in het kader van klinisch onderzoek. De Britse ProtecT-studie vergeleek actieve opvolging, chirurgie en radiotherapie bij gelokaliseerde prostaatanker met laag tot intermediair risico, ontdekt op basis van een PSA-gehalte tussen 3 en 20 µg/l bij mannen jonger dan 70 jaar (11). De resultaten na 10 jaar toonden geen verschil in specifieke mortaliteit door prostaatanker of in globale mortaliteit (12). De negatieve impact op de urinaire, seksuele en intestinale functies was statistisch significant lager in geval van actieve opvolging. De auteurs publiceerden een nieuwe analyse van hun studie met een follow-up van 15 jaar (13).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd tussen 50 en 69 jaar
 - PSA-gehalte tussen 3,0 en 20,0 µg/l
 - prostaatanker bevestigd via rectaal toucher en echogeleide transrectale prostaatbiopsie
 - isotopische botscan (indien PSA ≥ 10 µg/l)
- exclusiecriteria: andere maligne tumor (uitgezonderd huidkanker), niertransplantatie of nierdialyse, belangrijke cardiovasculaire of respiratoire co-morbiditeit, bilaterale heupprothese, geschatte levensverwachting <10 jaar

- in totaal randomiseerde men 1 643 patiënten; 77,2% behoorde tot Gleason-groep 1 (Gleason-score, 3+3=6); 76,0% had stadium T1c-kanker; een risicostratificatie-analyse toonde aan dat meer dan een derde van de mannen bij diagnose een aandoening had met intermediair of hoog risico.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerd, open-label, multicenter, fase III-onderzoek met 3 armen:

- actieve opvolging ('*active surveillance*')
- prostatectomie
- radiotherapie van de prostaat
- met een mediane follow-up van 15 jaar (11 tot 21).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: overlijden ten gevolge van prostaatkanker
- secundaire uitkomstmaten:
 - overlijden door alle oorzaken
 - metastases
 - ziekteprogressie
 - begin van een langdurige androgeendeprivatietherapie.

Resultaten

- volledige klinische gegevens beschikbaar voor 1 610 mannen (98,0%)
- primaire uitkomstmaat: 45 mannen stierven aan prostaatkanker (2,7%): 17 (3,1%) in de groep met actieve opvolging, 12 (2,2%) in de prostatectomiegroep en 16 (2,9%) in de radiotherapiegroep ($p=0,53$); de overleving na 15 jaar zonder prostaatkankerrecidief bedroeg respectievelijk 96,6% (95% BI van 94,4 tot 98,0), 97,2% (95% BI van 94,8 tot 98,5) en 97,7% (95% BI van 95,5 tot 98,8)
- secundaire uitkomstmaten:
 - overlijden door alle oorzaken: 356 mannen (21,7%), met vergelijkbare cijfers in de drie groepen
 - metastases: 51 mannen (9,4%) in de groep met actieve opvolging, 26 (4,7%) in de prostatectomiegroep en 27 (5,0%) in de radiotherapiegroep
 - ziekteprogressie: bij respectievelijk 141 (25,9%), 58 (10,5%) en 60 mannen (11,0%)
 - langdurige androgeendeprivatietherapie opgestart bij respectievelijk 69 (12,7%), 40 (7,2%) en 42 (7,7%) mannen.

Besluit van de auteurs

Na 15 jaar follow-up was de prostaatkankerspecifieke mortaliteit laag, ongeacht de gekozen behandeling. Bijgevolg moet men bij de keuze van een behandeling de voor- en nadelen van de therapeutische opties bij gelokaliseerde prostaatkanker tegen elkaar afwegen.

Financiering van de studie

Door het « National Institute for Health and Care Research ».

Belangenconflicten van de auteurs

Een minderheid van de auteurs meldde enkele belangenverstrengelingen met de industrie, zonder duidelijk direct verband met het onderwerp van de studie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Het betreft een goed uitgevoerde open-label gerandomiseerde studie met drie armen, gebaseerd op ad hoc statistische overwegingen, waarbij het vereiste aantal te randomiseren patiënten werd bereikt (11). De analyse gebeurde volgens intention-to-treat. De toegewezen behandeling werd niet steeds

toegediend: in 84% van de gevallen in de arm met actieve opvolging, in 72% van de gevallen in de prostatectomiearm en in 74% van de gevallen in de radiotherapiearm. De auteurs voerden geen per-protocol-analyses uit. Met andere woorden, ze vergeleken alleen patiënten die de geplande behandeling volledig hadden gekregen, wat regelmatig gebeurt in zogenaamde non-inferioriteitsstudies.

Interessant is de lange follow-up van de studie met een mediane opvolging van 15 jaar en een gering verlies van klinische gegevens (2%). Uit deze lange follow-up bleek dat, ongeacht de behandelarm, zeer weinig patiënten (2,7%) stierven aan prostaatkanker. We moeten opmerken dat aan het einde van de follow-up 133 mannen (24,4%) in de groep met actieve opvolging nog in leven waren, geen radicale behandeling hadden gekregen, noch gestart waren met androgeendeprivatietherapie.

Beoordeling van de resultaten

De gerandomiseerde gevallen van prostaatkanker werden gediagnosticeerd tussen 1999 en 2009. Sindsdien worden steeds meer nieuwe technieken zoals MRI en PET-scans ingezet voor de diagnose en het bilan. Daardoor is het mogelijk om het stadium van de tumor op een niet-invasieve manier te bepalen, hetgeen belangrijk is bij een afwachtend beleid. De risicofraterificatie is gebaseerd op conventionele klinisch-pathologische kenmerken zoals PSA-gehalte bij baseline, klinisch stadium, Gleason-score en biopsiekenmerken. De risicocategorieën werden gedefinieerd door d'Amico: laag (Gleason-score ≤ 6 , PSA ≤ 10 ng/ml en klinisch stadium T1c/T2a); hoog (Gleason-score ≥ 8 , of PSA > 20 ng/ml, of klinisch stadium T2c); en intermediair (Gleason-score =7, of PSA > 10 maar ≤ 20 ng/ml, of klinisch stadium T2b). Een andere risicoscore, CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment score), hanteert scores van '0 tot 2', '3 tot 5' en '6 tot 10' als respectievelijk laag, intermediair of hoog risico. Volgens deze scores, die op dat het moment van de studie nog niet van toepassing waren, had tot 34% van het ProtecT-cohort bij diagnose een prostaatkanker van intermediair of hoog risico. Tegenwoordig zal men eerder deze score gebruiken om patiënten beter te kunnen selecteren.

Een belangrijk punt voor de behandelaar vormen de ongewenste effecten. Deze worden niet gerapporteerd in het artikel. In een aanvullende review, waarvan het manuscript moeilijk te verkrijgen is, rapporteert men bij patiënten na een follow-up van 7 tot 12 jaar aanzienlijke verschillen tussen de gerandomiseerde groepen voor wat betreft urinaire, seksuele symptomen/ongemakken ($p \leq 0,008$) en bepaalde intestinale symptomen (14). Urinelekkage kwam het meeste voor in de prostatectomiegroep: 18-24% had nood aan beschermingsmateriaal, vergeleken met 9-11% in de groep met actieve opvolging en 3-8% in de radiotherapiegroep ($p < 0,001$). De prostatectomiegroep rapporteerde ook de meeste seksuele/erectiestoornissen: 18% had na 7 jaar een erectie die volstond voor geslachtsgemeenschap, versus 30% in de groep met actieve opvolging en 27% in de radiotherapiegroep. Na 12 jaar follow-up hadden tweemaal zoveel mensen in de radiotherapiegroep (12%) last van fecale incontinentie in vergelijking met de andere groepen (6%). Dat is belangrijke informatie om te delen met de patiënt voor het nemen van een beslissing over de behandeling. Het ware interessant geweest mochten we deze gegevens teruggevonden hebben in het geduide artikel.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Sinds de duidingen in Minerva van 2020 zijn de aanbevelingen niet gewijzigd. Het KCE en het College voor Oncologie bevelen aan om bij patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico niet te kiezen voor een curatieve strategie en actieve opvolging te overwegen, rekening houdend met de voorkeuren van patiënten en de functionele status van hun urinaire, seksuele en digestieve functies (laag niveau van bewijs; sterke aanbeveling) (15).

Besluit van Minerva

De auteurs besluiten dat na 15 jaar follow-up de prostaatkankerspecifieke mortaliteit, ongeacht de gekozen behandeling, laag is. Bij de keuze van de behandeling voor gelokaliseerde prostaatkanker moet men dus de voor- en nadelen van de behandelopties tegen elkaar afwegen. In het geval van gelokaliseerde prostaatkanker met een laag risico (en dus een geringe mortaliteit) moet men samen met

de patiënt een keuze maken tussen 3 mogelijkheden: actieve opvolging, radicale prostatectomie of curatieve radiotherapie van de prostaat.

Referenties

1. Chevalier P. Prostaatkanker: conservatieve of onmiddellijke behandeling. *Minerva Duiding* 28/01/2011.
2. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-9. DOI: 10.1001/jama.2009.1348
3. Moris L, Van den Broeck T, Claessens F, Joniau S. Actieve opvolging, heelkunde of radiotherapie bij gelokaliseerd prostaatkarcinoom? *Minerva Duiding* 15/03/2017.
4. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa160622
5. Sculier JP. Prostatectomie of actieve opvolging bij gelokaliseerde laag-risico-prostaatkanker? *Minerva Duiding* 15/09/2018.
6. 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
7. Chevalier P. Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid (conservatieve behandeling). *Minerva Duiding* 28/01/2012.
8. Bill-Axelson 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
9. Sculier JP. Verbeteret radicale prostatectomie de overleving op lange termijn van vroegtijdig gediagnosticeerde prostaatkanker in een klinische context? *Minerva Duiding* 15/2/2020.
10. Bill-Axelson 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
11. 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
12. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1606220
13. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023;388:1547-58. DOI: 10.1056/NEJMoa2214122
14. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-reported outcomes 12 years after localized prostate cancer treatment. *NEJM Evid* 2023;2. DOI: 10.1056/EVIDoa2300018
15. Tombal B, Desomer A, Jonckheer P, et al. ationale praktijkrichtlijn voor de behandeling van gelokaliseerde prostaatkanker – deel 2. Good Clinical Practice (GCP). Brussel. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 226As. DOI: 10.57598/R226AS. Url: <http://dx.doi.org/10.57598/R226AS>