



Beperkt actieve opvolging van prostaatkanker met laag risico de behandelingsmogelijkheden op lange termijn?

Referentie

Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, et al. Long-term outcomes in patients using protocol-directed active surveillance for prostate cancer. JAMA 2024;331:2084-93. DOI: 10.1001/jama.2024.6695

Duiding

Ryan Tock, MSc Infirmières
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Zijn er bij patiënten met prostaatkanker met laag risico (graad 1, lage PSA, gelokaliseerde kanker) op lange termijn gunstige resultaten te verwachten van actieve opvolging, bestaande uit periodieke biopsieën, PSA-bepalingen en klinische onderzoeken, op vlak van kankerprogressie, definitieve behandeling, recidieven, metastasen, en specifieke of globale mortaliteit, vergeleken met een onmiddellijke behandeling (heelkunde of radiotherapie)?

Achtergrond

Minerva besprak in 2003 een studie waaruit bleek dat de specifieke mortaliteit van prostaatkanker na 15 jaar opvolging laag was, ongeacht de toegewezen behandeling (actieve opvolging, prostatectomie, radiotherapie) (1,2). Dat maakt dat men bij de keuze voor een bepaalde behandeling de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties voor gelokaliseerde prostaatkanker dient af te wegen. Voor prostaatkanker met een laag risico beveelt het KCE een beleid van actieve opvolging aan (3). Deze strategie omvat monitoring door middel van klinische onderzoeken, PSA-metingen, periodieke biopsieën en (meer recent) multiparametrisch MRI-onderzoek. Dit maakt het mogelijk om een definitieve behandeling met heelkunde of radiotherapie, ofwel helemaal te vermijden bij afwezigheid van progressie, ofwel uit te stellen tot er tekenen van kankerprogressie zichtbaar worden. Hierdoor vermindert men ook de meest voorkomende ongewenste effecten van de behandeling, zoals incontinentie, blaasprickeling en erectiestoornissen of intestinale dysfunctie (4). Desondanks blijft bij de keuze voor actieve opvolging de vrees bestaan om behandelingsopties te missen, wat gedeeltelijk verklaart waarom artsen en hun patiënten deze keuze niet altijd volgen (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- in- en exclusiecriteria:
 - patiënten met prostaatkanker met laag risico die meer voor een actieve opvolging dan voor een onmiddellijke behandeling in aanmerking komen
 - geen exclusie op basis van graad of PSA
- in totaal werden er 2 155 mannen met een diagnose van gelokaliseerde prostaatkanker (zonder metastasen) opgevolgd; de meeste patiënten (90%) kregen een kanker graad 1 (90%) en 83% voldeed aan de gebruikelijke definitie van prostaatkanker met zeer laag of laag risico; de mediane PSA bedroeg 5,2 ng/ml; de mediane leeftijd was 63 jaar; 83% van de deelnemers was blank en 7% zwart.

Studieopzet

- prospectief cohortonderzoek, in 2008 gestart met de naam Canary PASS (6)
- meting van PSA om de 3 maanden vóór 2020 en om de 6 maanden vanaf 2020
- biopsie na 6 tot 12 maanden om de diagnose te bevestigen
- controlebiopsie om de 2 jaar na een bevestigende biopsie (of volgens lokaal klinisch protocol)
- uitvoeren van MRI en bepalen van biomerkers, naargelang het oordeel van de artsen en later opgenomen in het protocol
- behandelingscriteria: herclassificatie van de graad van de tumor of klinische beslissing op basis van PSA, MRI, of andere factoren
- consultaties om de 6 maanden met klinisch onderzoek en PSA-bepaling
- opvolging na behandeling met jaarlijks verzamelde gegevens (PSA, recidieven, enzovoort)
- studie (5) liep tot augustus 2022.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: cumulatieve incidentie van:
 - elke toename van de graad bij controlebiopsie
 - toename tot graad 3 of meer
 - definitieve behandeling (prostatectomie, radiotherapie, hormoonbehandeling)
 - ongunstige anatomopathologie na prostatectomie: graad 3+ of kanker verspreid naar zaadblaasjes/lymfeklieren (pT3b+ of N1)
 - recidief na prostatectomie: PSA $\geq 0,2$ ng/ml (2 waarden), secundaire behandeling wegens toenemende PSA of persisterende PSA na chirurgie
 - recidief na bestraling: PSA hoger dan de nadir +2 ng/ml, secundaire behandeling wegens toenemende PSA-waarde of positieve biopsie van de prostaat
 - metastasen: aantasting van niet-regionale lymfeklieren, weke weefsels of bot (volgens de definitie van de American Joint Committee on Cancer)
 - doodsoorzaak: bepaald door een onafhankelijk comité van de PASS.

Resultaten

Cumulatieve incidentie van	Resultaten (na 10 jaar)	Betrouwbaarheidsinterval (95% BI)
Toename van de graad bij controlebiopsie	43%	40% tot 45%
Toename tot graad 3 of meer	14%	13% tot 16%
Definitieve behandeling	49%	47% tot 52%
Recidief na behandeling	9%	NvT
Ongunstige pathologie	31%	NvT
Metastasen	1,4%	0,7% tot 2%
Specifieke kankersterfte	0,1%	0% tot 0,4%
Totale mortaliteit	5,1%	3,8% tot 6,4%

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat 49% van de mannen 10 jaar na de diagnose geen progressie of noodzaak van behandeling vertoonde, dat minder dan 2% metastasen ontwikkelde en dat minder dan 1% overleed aan de aandoening. De latere progressie en de behandeling tijdens de opvolging waren niet gecorreleerd met minder goede resultaten. Deze resultaten tonen aan dat actieve opvolging een doeltreffende behandelstrategie is voor patiënten met een diagnose van prostaatkanker met laag risico.

Financiering van de studie

Dit onderzoek werd ondersteund door de Canary Foundation, de NIH (National Institutes of Health) en het Institute for Prostate Cancer Research; de Canary Foundation wordt grotendeels gefinancierd door

Don Listwin en zijn Listwin Family Foundation; Don Listwin is zelf ondernemer in technologische ontwikkelingen.

Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs verklaren dat ze subsidies hebben gekregen van de National Institutes of Health (NIH), van de Canary Foundation, van het Institute for Prostate Cancer Research, van het Fred Hutchinson Cancer Center en van het NCI tijdens de studie; een auteur geeft aan subsidies gekregen te hebben van de Canary Foundation tijdens de studie, en investeerder en consultant te zijn voor PatientApps Inc buiten het onderhavige werk om; een laatste auteur verklaart subsidies gekregen te hebben van de NIH/NCI, van de Canary Foundation, en van Janssen tijdens het onderzoek, alsook persoonlijke honoraria van Janssen, Pfizer, en Merck buiten het onderhavige werk om.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze prospectieve multicenter cohortstudie over een periode van meer dan 10 jaar met 2 155 deelnemers vertoont een oververtegenwoordiging van Kaukasische patiënten. Dit valt te betreuren want prostaatkanker gedraagt zich agressiever en kan sneller groeien bij Afro-Amerikanen dan bij Amerikanen van Europese afkomst (7). De patiënten die gekozen hebben voor een actieve opvolging gaven hun geïnformeerde toestemming onder toezicht van een officiële onderzoekscommissie. Voor het onderzoek werden duidelijke uitkomstmaten bepaald, waaronder een toename van de graad, een extreme toename van de graad (graad 3+), een ongunstige anatomopathologie (graad 3+ of uitzaaiing naar zaadblaasjes/lymfeklieren), recidief na prostatectomie (PSA $\geq 0,2$ ng/ml), recidief na bestraling (PSA hoger dan de nadir +2 ng/ml), metastasen (lymfeklieren, weke weefsels, bot), en doodsoorzaak (geëvalueerd door een onafhankelijke commissie). Net als in tal van prospectieve multicenter cohortstudies hield de variabiliteit tussen de centra een uitdaging in voor de standaardisatie van de procedures en de methoden van uitkomstmeting. Gezien de lange studieduur is het begrijpelijk dat bepaalde recente technieken, zoals beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) en bepaling van biomerkers geleidelijk aan in het protocol zijn opgenomen. Deze hulpmiddelen, die nu courant gebruikt worden, waren nog niet systematisch in gebruik bij aanvang van studie. Dat kan geleid hebben tot heterogeniteit bij het verzamelen van de gegevens of de stadiëring van kankers, alsook bij het geven van adviezen met betrekking tot de behandeling (inclusief actieve opvolging).

Bespreking van de resultaten

De Canary-PASS-studie werd uitgevoerd in meerdere centra in Noord-Amerika. De meeste deelnemers waren geschoold en hadden een ziekteverzekering. Met het oog op de extrapoleerbaarheid van de resultaten had men beter ook minder opgeleide of niet verzekerde patiënten in de studie opgenomen. Alhoewel dit moeilijk was in de specifieke context van het Noord-Amerikaanse zorgsysteem. Wat betreft plaatsgebonden effecten zou deze studie theoretisch minder gevoelig moeten zijn voor bias, aangezien alle deelnemende centra in Noord-Amerika gevestigd waren, gebruikmaakten van relatief homogene apparatuur en de artsen een vergelijkbare opleiding hadden genoten. Niettemin kan er toch een zekere heterogeniteit blijven bestaan, met name als het gaat om lokale klinische praktijken of lichte variaties in het gebruik van technologie en zorgprotocollen. Zoals vermeld in een eerdere duiding van Minerva (1,2), steunend op aanvullende referenties (4), moeten de ongewenste effecten van een actieve opvolging, zoals urinelekkage (9 tot 11%) en seksuele/erectiestoornissen (30%) met de patiënt besproken worden. Nadat deze elementen zijn aangekaart, moet de arts duidelijk uitleggen dat de optie om niet onmiddellijk in te grijpen, behalve het uitvoeren van controle-onderzoeken, een volkomen aanvaardbare optie is die voor deze gevallen wordt aanbevolen. Deze onzekerheid kan sommige patiënten echter zwaar belasten, wat soms moeilijk draagbaar is. Een ander belangrijk punt dat de auteurs zelf benadrukken, is dat hoewel de mediane opvolgingsduur toch 7,2 jaar bedraagt, een langere opvolging meer metastasen of

sterfgevallen aan het licht had kunnen brengen aangezien prostaatkanker een traag evoluerende aandoening is. Om deze tekortkoming te omzeilen, had men met Cox-regressiemodellen statistische extrapolaties kunnen maken om de risico's van ziekteprogressie of sterfte op lange termijn in te schatten. Rekening houdend met deze opmerkingen is het wenselijk om de studie verder te zetten en zoveel mogelijk nieuwe aanbevolen technieken te gebruiken, om na te gaan of de veiligheid van actieve opvolging blijft bestaan wanneer ze wordt voorgesteld door de artsen en aanvaard wordt door de patiënten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE beveelt voor patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker met laag risico die niet kiezen voor een curatieve behandeling, een actieve opvolging aan die rekening houdt met hun voorkeuren en hun urinair, seksueel en digestief functioneren (lage bewijskracht; sterke aanbeveling) (3). Het is raadzaam om de biopsie ten laatste een jaar na de diagnose te herhalen (lage bewijskracht; sterke aanbeveling), en de biopsieën te herhalen zonder duidelijk gedefinieerde intervallen (lage bewijskracht; sterke aanbeveling). Jaarlijks beeldonderzoek valt te overwegen (lage bewijskracht; zwakke aanbeveling). Het KCE herinnert eraan dat MRI en bepaling van tumormarkers doeltreffende strategieën zijn bij de actieve opvolging van indolente kankers.

Besluit van Minerva

Deze prospectieve multicenter cohortstudie, die onderhevig is aan de gebruikelijke methodologische tekortkomingen, toont aan dat 49% van de patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker met laag risico tien jaar na de diagnose geen tekenen vertonen van progressie noch een noodzaak tot behandeling. Minder dan 2% ontwikkelde metastasen en minder dan 1% overleed als gevolg van de kanker. De progressie van de aandoening en de behandelingen toegediend tijdens de opvolging waren niet gecorreleerd met minder gunstige resultaten. Deze gegevens wijzen erop dat actieve opvolging een doeltreffende behandeloptie is bij prostaatkanker met laag risico. Deze studie van goede methodologische kwaliteit levert krachtige bewijzen op die de Belgische artsen moeten geruistellen wanneer ze actieve opvolging voorstellen aan hun patiënten. Het is nu gebleken dat deze beleidsstrategie geen verlies van behandelingsmogelijkheden inhoudt, zelfs niet in geval van ziekteprogressie.

Referenties

1. Sculier J-P. Vergelijkbare overleving op lange termijn van actieve opvolging, chirurgie of radiotherapie bij patiënten met gelokaliseerde laag-risicoprostaatkanker bevestigd. Minerva Duiding 15/09/2023.
2. 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
3. Mambourg F, Jonckheer P, Piérart J, Van Brabant H. A national clinical practice guideline on the management of localised prostate cancer. Good Clinical Practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Center (KCE). 2012. KCE Reports 194C. D/2012/10.273/101. The document is available on the website of the Belgian Health Care Knowledge Centre at: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2021-11/KCE_194C_prostate_cancer_0.pdf
4. Hoffman KE, Penson DF, Zhao Z, et al. 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* 2020;323:149-63. DOI: 10.1001/jama.2019.20675
5. Cooperberg MR, Meeks W, Fang R, et al. Time trends and variation in the use of active surveillance for management of low-risk prostate cancer in the US. *JAMA Netw Open* 2023;6:e231439. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1439
6. Newcomb LF, Schenk JM, Zheng Y, et al. Long-term outcomes in patients using protocol-directed active surveillance for prostate cancer. *JAMA* 2024;331:2084-93. DOI: 10.1001/jama.2024.6695
7. Powell IJ, Meyskens FL Jr. African American men and hereditary/familial prostate cancer: intermediate-risk populations for chemoprevention trials. *Urology* 2001;57(4 Suppl 1):178-81. DOI: 10.1016/s0090-4295(00)00968-7