Onderzoeksprotocol

(voor aanvraag niet-WMO verklaring)

Alle gegevens dienen overeen te komen met de gegevens die u invult in Research Manager

Algemene gegevens

Titel	**VERGELIJKING VAN TWEE BEHANDELMETHODE BIJ PATIËNTEN MET NAAR LYMFEKLIER UITGEZAAIDE PROSTAATKANKER.** **ALSO-PERFORM study** ALternating Stereotaxic Or PElvic Radiotherapy FOR Metachronic metastatic prostate cancer
Datum	19-08-2025
Versienummer	3.0
Indiener	Prof. Dr. A.N. Vis , uroloog
Coördinerende onderzoeker	<Prof. Dr. A.N. Vis, uroloog AmsterdamUMC>
Hoofdonderzoeker(s)	<Prof. Dr. A.N. Vis, uroloog >
Opdrachtgever (verrichter)	<Amsterdam UMC, Amsterdam>

Onderzoekgegevens

Rationale	<Momenteel zijn er voor patiënten met een metachroon lymfklier gemetastaseerd prostaatkanker meerdere behandelopties. Dit zijn patiënten die na een radicale prostatectomie voor een prostaatkanker een biochemisch (PSA) recidief hebben en waarbij vervolgens op een stadiëring PSMA PET/CT aanwijzingen zijn voor één of meerdere lymfekliermetastasen in het kleine bekken. Opties voor behandeling zijn onder andere stereotactische radiotherapie van de aangedane klieren (‘metastasis-directed therapy MDT’) of bestraling van het gehele kleine bekken (bekkenbestraling, whole pelvis radiotherapy ‘WPRT’). Daarnaast zijn er nog meerdere experimentele

	behandelingen zoals de sentinel node procedure (schildwachtklier procedure) en de beeldgeleide chirurgie. De frequentie van het toepassen van een van beide behandelopties hangt in Nederland af van het ziekenhuis, de 'colour local'. Sommige ziekenhuizen passen MDT meer toe, andere ziekenhuizen meer WPRT. De wijze van behandelen is deels afhankelijk van wat gebruikelijk is in het ziekenhuis. Er zijn in de literatuur geen onderzoeken beschreven die de beide behandelingen direct met elkaar vergelijken of die de voorkeur voor een van beide geven met betrekking tot de oncologische uitkomsten. Een recente studie toont aan dat er geen statistisch significant verschil is in de toxiciteit of bijwerkingen van de behandeling of de kwaliteit van leven tussen beide behandelingen (Ost, et al.). Over het algemeen geven beide behandelingen relatief weinig bijwerkingen en toxiciteit. Beide radiotherapeutische behandelingen worden vaak gecombineerd met hormonale therapie. Hierbij is de 6 maandse behandeling met androgeen-deprivatie therapie (een LHRH-antagonist bijvoorbeeld) het meest gebruikelijk. In de literatuur zijn er aanwijzingen dat meer intensieve behandeling van de lymfeklier metastasen een betere oncologische uitkomst geeft, al zijn er in de eerdere studies meerdere bias en 'verstorende' factoren (confounders) aanwezig die een definitieve conclusie weerhouden. De huidige observationele studie is opgezet om de oncologische uitkomst van de beide behandelingen te vergelijken op twee jaar na het starten van de radiotherapeutische vervolgbehandeling. Ook langere termijn uitkomsten zullen worden vergeleken.
Doel	<Bepalen van de metastase-vrije overleving 2 jaar na start van behandeling in patiënten met een metachroon lymfogeen gemetastaseerd prostaatkanker die worden behandeld middels metastase gerichte stereotactische radiotherapie (MDT) hetzij bekkenbestraling (WPRT)>
Studie design	<Prospectief, observationele registratie studie waarbij patiënten worden behandeld met een van beide behandelopties.

Studie populatie	<Mannen met histologisch bewezen prostaatkanker, die een radicale prostatectomie hebben ondergaan, een biochemisch (PSA) recidief hebben, en lymfogene metastase(n) in het bekkengebied op de PSMA PET/CT>
Beoogd aantal proefpersonen Amsterdam UMC	30
Beoogd aantal proefpersonen in Nederland	130
Inclusiecriteria	- Mannen met een histologisch bewezen prostaatkanker - Mannen die een radicale prostatectomie (RP) hebben ondergaan (met en zonder uitgebreide pelviene lymfeklier dissectie (ePLKD), - Mannen met een pNx of pN0 in het ePLKD preparaat - Biochemisch recidief na RP (PSA > 0.2 ng/mL, tweemaal) - Aanwijzingen voor lymfogene metastasen op stadiëring PSMA PET/CT binnen het kleine bekken (onder de aorta bifurcatie) - Levensverwachting ≥ 5 jaar volgens inschatting van de behandelend arts
Exclusiecriteria	- Eerdere 'salvage' radiotherapie van de prostaatloge - Mannen met lymfeklier metastasen buiten het kleine bekken (M1a) - Mannen met ossale metastasen (M1b) of viscerale metastasen (M1c) - Mannen met lymfogene metastasen en een lokaal recidief - Mannen met inguinale metastasen - Eerdere behandeling in het bekkengebied zoals die van de blaas of rectum die een radiotherapeutische behandeling in het kleine bekken weerhouden. - Eerdere behandeling met een LHRH agonist/antagonist minimaal 6 maanden na studie inclusie. Patienten dienen een normaal testosteron te hebben (testosteron > 7.0 mmol/l)

	- Eerder behandeling met andere medicamenten voor prostaatkanker zoals chemotherapie, ARPI of Lutetium-PSMA
Aantal proefpersonen/ sample grootte	Er zijn totaal 130 patiënten nodig voor het aantonen van een verschil in 20% in metastasen op PSMA PET/CT op twee jaar na de diagnose tussen MDT (30% kans op metastasen na 2 jaar) versus WPRT (10% kans op metastasen na 2 jaar) waarbij 5% rate van verlies van follow-up (eenzijdige significantie op alpha van 20% en een power beta van 80%).
Werving proefpersonen	<Patiënten met een metachroon (lymfogeen) gemetastaseerd prostaatkanker worden besproken op het multidisciplinair overleg (MDO). De behandelend arts (uroloog) van patiënt bespreekt de behandelopties die voortkomen uit het MDO met patiënt op de polikliniek van de urologie. Over het algemeen vindt dit gesprek plaats een paar dagen nadat het MDO heeft plaatsgevonden. Deze behandelend uroloog is over het algemeen de PI van de studie. Het doel van de behandeling wordt uitgelegd alsook de te verwachte bijwerkingen en toxiciteit van de behandeling. Dit is iets wat routinematige met iedere patiënt wordt besproken. Besproken wordt dat er twee verschillende behandelingen worden toegepast in dit stadium van de ziekte waarbij de oncologische uitkomst niet duidelijk is. Patiënten worden of behandeld met MDT of WPRT. Patienten krijgen het PIF en het toestemmingsformulier mee, en worden na ongeveer 1 week weer benaderd met de vraag of alles duidelijk is, en of er nog vragen dienen te worden beantwoord. Het toestemmingsformulier wordt daarna gezamenlijk getekend >
Interventie	<Patiënten worden behandeld middels MDT of WPRT afhankelijk van de 'colour locale' van het betreffende ziekenhuis. De wijze van behandelen is afhankelijk van wat gebruikelijk is in het ziekenhuis. De overige zorg (bloedbepalingen, vragenlijsten m.b.t. toxiciteit, e.d.) is reguliere zorg. >
Standaardzorg / Standaardbehandeling	< De standaardzorg is een van de beide behandelopties, te weten stereotactische metastase-gerichte radiotherapie (MDT) of bekkenbestraling (WPRT). Beide behandelingen worden regulier gecombineerd met 6 maanden LHRH antagonist therapie. In alle patiënten wordt regulier voorafgaande aan de behandeling het PSA

	bepaald alsook het serum-testosteron. Ook in de follow-up wordt regulier elke drie maanden het PSA bepaald. Het testosteron wordt regulier bepaald na 6 maanden, 12 maanden, en 24 maanden na de behandeling (tot een volledig herstel is bereikt). Vragenlijsten m.b.t. de toxiciteit en kwaliteit van leven zijn deel van de kwaliteitscontrole van de behandeling). >
Studie eindpunten	<Een PSMA-PET/CT scan wordt verricht wanneer het PSA > 0.2 ng/mL gestegen is boven de uitgangssituatie na eerdere behandeling zoals MDT of WPRT, of eerder indien daar klinisch een aanwijzing voor is. Het primaire eindpunt is het aantal patiënten (en percentage van totaal) met metastasen op PSMA PET/CT twee jaar na studie initiatie. Secundaire eindpunten zijn 1) het aantal patiënten (percentage van totaal) met metastasen op PSMA PET/CT op 3 en 4 jaar na studie initiatie, 2) het aantal patiënten (percentage van totaal) met een biochemisch recidief na RALP op 2, 3 en 4 jaar na studie initiatie (zonder bewezen metastasen of door een lokaal recidief), 3) het aantal patiënten (percentage van totaal) met metastasen op afstand (M1a of M1b/c) op PSMA PET/CT op 2,3, en 4 jaar na studie initiatie>
Studie parameters	<PSA bepalingen elke drie maanden na de initiatie van de behandeling. PSMA PET/CT bij stijgen van de PSA >0.2 ng/mL boven de uitgangswaarde van het PSA bij starten van of MDT of WPRT)>
Statistische analyses	De analyse wordt verricht op ongeveer 2 jaar na inclusie van de laatste patiënt. En daarna opeenvolgend op 3 en 4 jaar. De Chi-square test en Fisher's exact test worden gebruikt voor het vergelijken van categoriale variabelen. De t-test en de non-parametrische Mann-Whitney U test worden gebruikt voor continue variabelen. Continue variabelen worden weergegeven als medianen met 'interquartile ranges (IQR)'. Categoriale variabelen worden weergegeven als aantallen en percentages. Verschillen in uitkomst als metastase-vrije overleving, biochemische-(PSA) vrije overleving of *overall survival* worden geanalyseerd middels Kaplan-Meier curves , de log-rank test en multivariate Cox-regressie analyse. SPSS-statistics versie 25.0 wordt gebruikt.

Belasting voor de proefpersoon	<Er worden geen extra onderzoeken van patiënt verwacht>
Risico voor de proefpersoon	<De behandelingen (MDT en WPRT) worden beiden regulier toegepast. Er zijn dus geen extra risico's voor de patiënt verbonden aan deelname.>
Voordelen deelname aan het onderzoek	<Beide behandelingen zijn routine zorg en het is onduidelijk of één superieur is. Deze studie registreert alleen de uitkomsten. Een individuele patiënt kan geen voordelen verwachten.>
Nadelen deelname aan het onderzoek	<Patiënt kan niet actief kiezen voor een van beide behandelopties. Dit is routinematig ook niet mogelijk binnen het ziekenhuis van behandeling>
Vergoeding voor de proefpersoon	<Er wordt geen vergoeding voor deelname aan deze prospectieve observationele registratie studie gegeven.
Administratieve aspecten	< Preoperatieve klinische, radiologische en pathologische variabelen worden verzameld alsook pathologische variabelen van het radicale prostatectomie (RP) preparaat en de PSA waarden postoperatief na RP. Data worden opgeslagen in een CASTOR database. PIF worden opgeborgen in een afgesloten kast in een ruimte op de afdeling urologie van het Amsterdam UMC of in een van de andere ziekenhuizen en gedigitaliseerd. Alleen de hoofdonderzoeker en de onderzoeker hebben toegang tot de onderzoeks data. Patiënten data worden gecodeerd en kunnen niet op individuele patiënten worden teruggebracht. Patiëntdata worden opgeslagen voor een maximum van 15 jaar. Alle leden van het onderzoeksteam behouden de privacy van patiënten>
Publicatiebeleid en amendementen	<Na het voltooien van de studie worden de resultaten gepubliceerd in de peer-reviewed literatuur. Voordrachten op symposia en congressen worden voorbereid>
Overige punten van belang voor de Niet-WMO toetsingscommissie	Dit is een prospectieve, multicenter registratie studie, waarin meerdere urologen en radiotherapeuten binnen verschillende centra hebben aangegeven te willen participeren. O.a. Erasmus MC, Antonius ziekenhuis Nieuwegein, AVL/NKI, Radboud UMC, Canisius ziekenhuis Nijmegen, MUMC Maastricht, Amsterdam UMC.