

Drie jaar oncologische en levenskwaliteit uitkomsten van de gerandomiseerde fase 2 ARNEO studie: neoadjuvante degarelix met of zonder apalutamide voor radicale chirurgie voor hoog-risico prostaatkanker.

Alexander Giesen^{1,2}; Gaëtan Devos^{1,2}; Lorenzo Tosco¹; Marcella Baldewijns³; Thomas Gevaert¹; Karolien Goffin⁴; Valentin Petit⁵; Cindy Mai⁵; Yannic Raskin¹; Carl Van Haute¹; Lieven Goeman²; Gert De Meerleer⁶; Charlien Berghen⁶; Wout Devlies^{1,7}; Frank Claessens⁷; Hendrik Van Poppel¹; Wouter Everaerts^{1,2}; Steven Joniau^{1,2}.

1. Departement Urologie, UZ Leuven; 2. Departement Ontwikkeling en Regeneratie, KU Leuven; 3. Departement Pathologische Ontleedkunde, UZ Leuven; 4. Departement Nucleaire Geneeskunde, UZ Leuven; 5. Departement Radiologie, UZ Leuven; 6. Departement Radiotherapie, UZ Leuven; 7. Laboratorium van Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven.

Doelstelling: Patiënten met hoog-risico prostaatkanker (PCa) lopen een sterk verhoogd risico op een biochemisch recidief (BCR) en metastatische progressie na lokale therapie. De ARNEO-studie (S58827; goedgekeurd door het Ethisch comité UZ/KU Leuven) is een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie die de rol van neoadjuvante degarelix (DEG) +/- apalutamide (APA) voorafgaand aan radicale prostatectomie (RP) bij mannen met hoog-risico PCa evalueert. Het primaire eindpunt van de studie was het verschil in het percentage mannen met minimaal resterende ziekte (MRD). De resultaten van dit primair eindpunt zijn reeds gepubliceerd en tonen dat patiënten die neoadjuvante DEG + APA ontvingen (n=45) een significant betere pathologische respons hadden betreffende MRD (38% vs. 9%, p=0,002) en ypT2 (51% vs. 27%; p=0,022). Het blijft echter onduidelijk of deze verbetering in pathologische resultaten ook leidt tot verbeterde oncologische resultaten. In deze studie werd er echter geen controlearm opgenomen die de huidige standard of care (SOC) ontving (operatie zonder neoadjuvante therapie). Tenslotte mogen we zeker de bijwerkingen en impact van nieuwe hormonale middelen op de kwaliteit van leven (QoL) niet verwaarlozen. Deze zijn niet goed bestudeerd in de neoadjuvante setting.

Materiaal en methoden: Patiënten met een hoog-risico PCa werden gerandomiseerd tussen DEG+APA versus DEG + placebo (PLA) gedurende 12 weken. Deze neoadjuvante therapie werd gevolgd door chirurgie. De oncologische follow-up van de patiënten omvatte PSA- en testosterontests om de zes maanden. Er werd geen nieuwe therapie gegeven tot BCR (PSA \geq 0.2). Voor de nieuwe therapie gebeurde eerst een PSMA PET/CT. In geval van negatieve beeldvorming, kregen patiënten salvage radiotherapie. Met behulp van 'propensity score matching' werden patiënten uit de DEG+APA-arm van de ARNEO-trial gematcht met patiënten die de SOC ontvingen in ons ziekenhuis gedurende dezelfde periode. De QoL van deze patiënten werd opgevolgd door middel van systematische ICIQ-UI, IIEF5 en QLQ-C30 vragenlijsten. De vragenlijsten werden verzameld vóór de start van de neoadjuvante therapie, vlak voor de operatie, na de operatie en vervolgens jaarlijks tot 3 jaar na de operatie.

Resultaten: De mediane follow-up was 42 maanden (IQR 38-49) in de DEG + APA arm en 43 maanden (IQR 38-50) in de DEG + PLA arm. De mediane tijd tot herstel van testosteron was 6 maanden in beide armen. In totaal ontwikkelden 13 (29%) patiënten in de DEG + APA-arm een BCR vergeleken met 17 (39%) patiënten in de DEG + PLA-arm (p=0,3). Bovendien ontwikkelden 5 patiënten (11%) in de DEG + APA-arm metastatische ziekte vergeleken met 7 patiënten (16%) in de DEG + APA-arm (p=0,5). Er werd geen statistisch significant verschil in BCR waargenomen tussen patiënten die MRD bereikten en patiënten zonder MRD bij definitieve pathologie (beide 34%; p>0,9). Echter was ypT2 sterk geassocieerd met verbeterde BCR-vrije overleving (9% vs 50%; p=0,001). In de SOC arm (n=38) was er een mediane follow-up van 36 maanden (IQR 30-44). Hier ontwikkelde 15 (39%) patiënten een gestegen PSA, in vergelijking met 23 (61%) patiënten in de SOC arm (p=0,07). Geen enkele patiënt (0%) in de gematchte DEG + APA-arm (n=38) ontwikkelde metastatische ziekte, vergeleken met 4 patiënten (11%) in de SOC-arm (p=0,04). De QoL metingen tussen beide groepen kunnen teruggevonden worden in Tabel 1 en waren op geen enkel moment significant verschillend tussen beide behandelingen (p \geq 0,08).

Conclusie: Bij een mediane follow-up van 3,5 jaar werd er geen statistisch significant verschil waargenomen betreffende BCR tussen patiënten behandeld met neoadjuvante DEG + APA versus DEG alleen. Echter, patiënten behandeld met ypT2 na neoadjuvante hormonale therapie hadden een sterk verbeterde BCR-vrije overleving. Tussen patiënten met intensieve hormonale neoadjuvante therapie en patiënten met de standard of care, was er een vermindering in metastase-vrije overleving op deze 'korte' termijn. Er werden geen verschillen in kwaliteit van leven opgemerkt tussen beide groepen.

	ICIQ-UI (Range: 0 – 21)					IIEF5 (Range: 5 – 25)					QLQ-C30 (Range: 0 – 100)				
	Voor	12w	RP	J1	J2	Voor	12w	RP	J1	J2	Voor	12w	RP	J1	J2
DEG + PLA	0	0	10,5	4	5	7	1	1	2	1	83,3	75	75	83,3	75
DEG + APA	0	0	9	3	3	6	1	1	2	2	83,3	87,5	75	83,3	83,3

Tabel 1