

Module Oligometastasen

voor de richtlijn Prostaatcarcinoom

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Urologie

IN SAMENWERKING MET

Prostaatkankerstichting
Nederlandse Internisten Vereniging
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde
Nederlandse Vereniging voor Pathologie
Nederlandse Vereniging voor Radiologie
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De ontwikkeling van de richtlijnmodule werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

MODULE OLIGOMETASTASEN VOOR DE RICHTLIJN PROSTAATCARCINOOM
©2019

Nederlandse Vereniging voor Urologie
Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT
030 282 32 18
nvu@xs4all.nl
www.nvu.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	4
Verantwoording.....	5
Module Oligometastasen	11
Bijlagen bij Module Oligometastasen.....	18

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. T.M. de Reijke, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie AMC, NVU, voorzitter
- Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, werkzaam in het RadboudUMC, NVvR
- Drs. J.L.L.M. Coenen, internist-oncoloog, werkzaam bij Isala, NIV
- Dhr. R. van der Giessen, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatankerstichting
- Prof. dr. J.A. Gietema, internist-oncoloog, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, NIV
- Prof. dr. L. Incrocci, radiotherapeut-oncoloog, werkzaam in het Erasmus Medisch centrum, NVRO
- Dr. M.J.R. Janssen, nucleair geneeskundige, werkzaam in het RadboudUMC, NVvN
- Dr. G.J.L.H. van Leenders, patholoog, werkzaam in het Erasmus Medisch Centrum, NVvP
- Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, werkzaam in het Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc, NVU
- Drs. H. Niekus, patiënten vertegenwoordiger, Prostaatankerstichting
- Dr. I. van Oort, uroloog, werkzaam bij het RadboudUMC, NVU
- Dr. I. Schoots, radioloog, werkzaam bij het Erasmus MC, NVvR
- C. Tillier, verpleegkundig specialist urologie, V&VN
- Drs. H.A.M. Vanhauten, werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Groningen, radiotherapeut-oncoloog, NVRO
- Dr. E. Vegt, nucleair geneeskundige, werkzaam in het Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, NVvN

Met ondersteuning van:

- Dr. I. Mostovaya, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. W.J. Harmsen, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid en onderhoud

Bij het opstellen van de module heeft de werkgroep een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijnmodule komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

Regiehouder(s) ¹	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijnmodule ²	Frequentie van beoordeling op actualiteit ³	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁴	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁵
NVU	2018	2021 (ENZA DATA)	Jaarlijks	NVU	Geen

Autorisatie

De richtlijnmodule zal worden geautoriseerd door de: Nederlandse Vereniging voor Urologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Nucleaire geneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie, Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland en Prostaatkankerstichting.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Patiënten participatie bij deze richtlijn werd medegefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Patiënten Consumenten (SKPC) binnen het programma KIDZ. De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremeling is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

¹ Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

² Maximaal na vijf jaar

³ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁴ regie voerende vereniging, gedeelde regie voerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁵ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

Werkgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
de Reijke	Uroloog, Amsterdam UMC, locatie AMC	Geen	AMGEN, Ferring, Astellas, Janssen	Geen actie
van Leenders	Patholoog, Erasmus MC, Rotterdam	Geen	Consulent Roche (betaald)	Geen actie
Van Oort	Uroloog, RadboudUMC Nijmegen	Geen	Astellas, Janssen, Bayer, Sanofi, Mdxhealth	Geen actie
Vegt	Nucleair geneeskundige NKI- AVL, Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
Coenen	Internist, medisch oncoloog Isala, Zwolle	Lid adviesraad cabazitaxel; Sanofi (betaald 1x / jaar)	-	Geen actie
Tillier	Verpleegkundig Specialist Urologie, NKI-AVL, Amsterdam	Geen	Geen	Geen actie
van Moorselaar	Uroloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc	Geen	adviescommissie: Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi	Geen actie
Barentsz	radioloog, RadboudUMC Nijmegen	Geen	-	Geen actie
Gietema	Internist-oncoloog Universitair Medisch Centrum Groningen	Geen	Geen	Geen actie
Niekus	Patiënt/Donateur PKS/lid kwaliteitscommissie PKS	Geen	Kapitaal in beleggingsdossier in allerlei regio's.	Geen actie
Schoots	Radioloog ErasmusMC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
Incrocci	Radiotherapeut, ErasmusMC, Rotterdam	Geen	Geen	Geen actie
Vanhauten	Radiotherapeut, UMC Groningen.	Geen	2017 spreker diversen nascholing < 10 uur op jaarbasis, vergoeding en onkostenvergoeding	Geen actie
Giessen	Gepensioneerd. Geen bestaand dienstverband.	Als vrijwilliger lid van: Kwaliteitscommissie ProstaatKankerStichting (PKS) Geneesmiddelencommissie NFK Onbetaalde functies	Uitkomst richtlijnen kan geen financieel voordeel opleveren. In bezit: beperkt aantal aandelen Novartis (geen speler in PC)	Geen actie
Janssen	Nucleair geneeskundige, RadboudUMC Nijmegen	- Voorzitter onderwijscommissie NVNG, onbetaald - Lid commissie Wetenschappelijke Ontmoetingen NVNG, onbetaald -Lid onderwijscommissie NVVR, onbetaald	Geen	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiënten perspectief door een afgevaardigde van een patiëntenvereniging, de ProstaatKankerStichting, in de werkgroep te laten participeren.

Implementatie

In de verschillende fasen van het ontwikkelproces is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijnmodule en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de module in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. De implementatietabel is te vinden bij de aanverwante producten.

Werkwijze

AGREE

Deze module is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based module tot stand komt, wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Uit de inventarisatie van de knelpunten door werkgroep/commissie Prostaatcarcinoom van de NVU (2017) bleek dat er een noodzaak was voor (revisie) van deze richtlijnmodule.

Uitgangsvraag en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse is door de werkgroepleden en de adviseur een uitgangsvraag opgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Aan de hand van specifieke zoektermen werd gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De geselecteerde databases waarin is gezocht en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie is opvraagbaar bij de Richtlijnendatabase, zie het tabblad Zoekverantwoording voor verdere details.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB)

tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration:

- AMSTAR – voor systematische reviews.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Indien van toepassing: bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode.

GRADE staat voor: Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> • er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> • er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> • er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; • de literatuurconclusie is zeer onzeker.

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij één van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje *Overwegingen*.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en welke worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt, kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel

van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje *Overwegingen*.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

Bij de ontwikkeling van de module is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die een randvoorwaarde zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag, randvoorwaarden die van invloed zijn op de implementatie van de aanbeveling zijn opgenomen in de implementatietabel.

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze module is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvraag. Er is nagegaan of (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Mocht dit bij deze module het geval zijn, dan is er een aanbeveling voor het doen van onderzoek opgenomen in de bijlage *Kennislacunes*. Deze bijlage is te vinden onder de aanverwante producten.

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptmodule werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen, instanties en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptmodule aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve module werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd. De commentaartabel is op te vragen bij het Kennisinstituut via: secretariaat@kennisinstituut.nl

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from

http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.

Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.

Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Module Oligometastasen

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) van metachrone oligometastasen bij patiënten met prostaatacarcinoom?

Inleiding

De afgelopen jaren zijn er meerdere kleine retrospectieve en één prospectieve studie gepubliceerd waarin patiënten met een radicale behandeling (chirurgie en/of radicale radiotherapie) van oligometastasen een voordeel hadden betreffende lokale controle en progressievrije overleving. In de literatuur worden wisselende definities gebruikt om oligometastasen te definiëren waarbij er ook nog verschil dient te worden gemaakt tussen synchrone (tegelijk met de primaire tumor) en metachrone metastasen (metastasen na primaire behandeling van de tumor). De werkgroep hanteert de definitie van ≤ 5 zichtbare extracraniële metachrone metastasen en een serum testosteron van >50 nmol/L. Naast chirurgie is stereotactische radiotherapie een mogelijke behandeling, waarmee een lokale controle van circa 80% kan worden bereikt. Waarschijnlijk leidt een radicale lokale behandeling van oligometastasen slechts in een zeer klein percentage tot curatie. Echter, het verlengen van de progressie-vrije overleving en/of het uitstel van systemische behandeling kan ook een eindpunt zijn voor deze patiënten.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: Wat zijn de (on)gunstige effecten van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) ten opzichte van een conservatief beleid in de behandeling van metachrone oligometastasen in patiënten met prostaatacarcinoom?

Zoekvraag

Wat zijn de (on)gunstige effecten van radicale behandeling (chirurgie/radiotherapie) ten opzichte van een conservatief beleid in de behandeling van metachrone oligometastasen in patiënten met prostaatacarcinoom?

P: (patiënten) volwassen patiënten (≥ 18 jaar) met prostaatacarcinoom en metachrone oligometastasen;

I: (interventie) radicale behandeling (chirurgie of radiotherapie);

C: (comparison) conservatief beleid;

O: (outcome) totale overleving, tumor recidief, progressie-vrije overleving, complicaties en/of bijwerkingen, pijn, kwaliteit van leven.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte totale overleving een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; uitstel ADT, tumor recidief, progressie-vrije overleving, bijwerkingen (erectiele disfunctie), complicaties en kwaliteit van leven voor de besluitvorming zijn daarnaast ook belangrijke uitkomstmaten.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID, Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is op 22 oktober 2018 met relevante zoektermen gezocht vanaf het jaar 2000 naar systematische reviews (SR's), RCT's en observationeel vergelijkend onderzoek die de toegevoegde waarde van radicale behandeling van oligometastasen vergelijken met conservatieve therapie in de behandeling van patiënten met diverse stadia van

prostaatacarcinoom. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad *Verantwoording*. De literatuurzoekactie leverde 370 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: volwassenen met oligometastasen na primair behandeld prostaatacarcinoom, behandeld met radicale chirurgie of radiotherapie versus conservatief beleid, vergelijkend onderzoek en selectie van een door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaat. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 13 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 11 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad *Verantwoording*), en één studie definitief geselecteerd. Er is één gerandomiseerd fase II onderzoek naar voren gekomen uit de systematische literatuuranalyse (Ost, 2018). De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

De systematische literatuurzoekactie levert slechts één recente multicenter fase II trial op (Ost, 2018). In deze RCT wordt de effectiviteit van radicale therapie voor de behandeling van metachrone oligometastasen bepaald in patiënten met asymptomatisch prostaatacarcinoom en behandelbaar biochemisch recidief. Patiënten kwamen in aanmerking voor deelname wanneer zij een met curatieve intentie behandeld prostaatacarcinoom hadden, met aanwezigheid van een PSA recidief zoals gedefinieerd door de European Association of Urology, maximaal drie extracraniële metastasen (N1 of M1) gediagnosticeerd op een choline PET-CT, een gecontroleerde primaire tumor en een WHO-performance status 0 tot 1. De volgende exclusiecriteria werden gehandhaafd: een testosteronspiegel <50 nmol/L, symptomatische uitzaaiingen, eerdere metastase gerichte therapie, prostaat-specifieke antigen recidief tijdens actieve systemische therapie (LHRH analoog of antagonist, androgeen receptor blokker of oestrogeen), eerdere behandeling met een cytotoxisch middel voor prostaatacarcinoom of behandeling in de afgelopen maand met middelen die de PSA-spiegel beïnvloeden. Een negatieve mpMRI of negatieve biopsie van de prostaat (bed) was verplicht (zelfs als choline PET-CT negatief was op het niveau van de prostaat).

In totaal werden 62 patiënten gerandomiseerd verdeeld over twee groepen middels blokrandomisatie. Een groep werd observationeel gevolgd (n= 31) en de andere groep kreeg metastase-gerichte therapie (radiotherapie of chirurgie) op alle gedetecteerde laesies (n=31). Patiënten in de observatiegroep kregen elke drie maanden een klinisch onderzoek en een serum PSA-meting. Patiënten in de metastase-gerichte therapiegroep werden behandeld met de intentie om alle gedetecteerde laesies te behandelen middels radicale chirurgie of radiotherapie. De keuze voor chirurgie of radiotherapie werd bepaald in overleg met de patiënt en het multidisciplinaire behandelteam. Er werd gestreefd om een minimaal invasieve techniek te gebruiken, maar dit was niet verplicht. Na de metastase-gerichte therapie was de follow-up gelijk aan de groep die werd geobserveerd. Bij bekkenkliermetastasen, in geval van eerdere lymfeklier dissectie of radiotherapie van het bekken, werden de verdachte lymfeklieren verwijderd. Indien er geen eerdere lymfeklierdissectie had plaatsgevonden, kregen patiënten een bilaterale operatieve salvage behandeling van de lymfeklieren in de bekkenregio. Patiënten in beide groepen werden om de 3 maanden onderzocht op toxiciteit en PSA-progressie tot het primaire eindpunt was bereikt. Choline PET-CT werd herhaald bij PSA stijging of symptomatische progressie. Een significantie niveau $p < 0,20$ wordt gehanteerd.

De volgende voor de werkgroep relevante primaire uitkomstmaat werd geanalyseerd: ADT-vrije overleving, gedefinieerd als de tijd tussen randomisatie en start systemische, palliatieve ADT of overlijden. De indicaties om met ADT te starten waren: symptomatische progressie,

progressie tot meer dan drie metastasen of lokale progressie van de gedetecteerde baseline metastasen. De volgende voor de werkgroep relevante secundaire uitkomstmaten werden geanalyseerd: PSA-progressie, gedefinieerd als een toename in PSA van $\geq 25\%$, of een toename van ≥ 2 ng/mL wanneer PSA op baseline 2 ng/mL was, of een toename van $\geq 25\%$ wanneer PSA op baseline < 2 ng/mL was. Lokale progressie van botmetastasen werd bepaald aan de hand van de MD Anderson Cancer Center-criteria, waarbij een toename van $\geq 25\%$ in de grootte van de laesies op de CT werd beschouwd als progressie. Lokale progressie van de weke delen werd gedefinieerd als een toename in omvang van $\geq 20\%$ van de tumor met een minimale absolute toename van 5 mm. Kwaliteit van leven werd gemeten met behulp van de EORTC QLQ-C30 en de QLQ-PR25 vragenlijst. Toxiciteit werd bepaald in de radicale behandelgroep aan de hand van de Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 4.0 en de Clavien-Dindo classificatie.

Resultaten

ADT-vrije overleving

De ADT-vrije overleving in de groep patiënten die observationeel werd gevolgd in de tijd was 13 maanden (80%BI= (12 tot 15 maanden)) en voor de groep patiënten die werd behandeld met radicale therapie was de ADT-vrije overleving 21 maanden (80%BI= (14 tot 29 maanden)). De intention to treat analyse liet zien dat het verschil in ADT-vrije overleving tussen beide groepen significant verschilde, Hazard Ratio (HR)= 0,60 (95%BI= (0,31 tot 1,13)), log-rank $p= 0,11$.

Tabel 1 Indicaties voor starten Androgene Deprivatie Therapie

Indicatie	Observatiegroep (n=31)	Radicale therapiegroep (n=31)
Nog niet gestart	6 (19%)	12 (39%)
Polymetastase	15 (55%)	19 (61%)
Lokale Progressie	6 (23%)	0 (-)
Symptomatische progressie	3 (10%)	0 (-)

PSA-progressie

De verandering in PSA-waarden werd bepaald drie maanden na randomisatie. In de groep patiënten behandeld met radicale therapie nam in 74% van de patiënten de PSA-waarde af, in de groep patiënten die observationeel werd gevolgd was in 42% van de patiënten een afname in PSA-waarde gevonden. De intention to treat analyse liet zien dat de mediane tijd tot PSA-progressie in de observationele groep 6 maanden (80%BI= (4 tot 7 maanden)) was, in de radicale therapie groep was de mediane tijd tot PSA progressie 10 maanden (80%BI= (0,36 tot 0,76)). De mediane tijd tot PSA-progressie verschilde tussen beide groepen (HR= 0,52; 80%BI= (0,36 tot 0,76); $p=0,02$), waarbij de tijd tot PSA-progressie langer duurde in de radicale therapie groep.

Toxiciteit

Toxiciteit werd onderzocht in de groep patiënten die werd behandeld met radicale therapie. De per-protocol analyse liet zien dat zes patiënten (17%) behandeld met radicale therapie een graad 1 toxiciteit hadden. Er werden geen \geq graad 2 events voor toxiciteit gevonden. De events die werden gevonden in de radiotherapiegroep waren tijdelijke diarree (n=1) en tijdelijke spierpijn (n=1). Eén patiënt ontwikkelde borstwandpijn na laparoscopische chirurgie van longmetastasen. Andere events waren hypaesthesie van de genitofemorale zenuw (n=1), lymforrhoe (n=1) en scrotum- en penis oedeem (n=1).

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven werd in beide groepen bepaald. De kwaliteit van leven vragenlijst werd op baseline door 60 van 62 patiënten ingevuld (97%), door 55 patiënten (89%) op drie

maanden en door 52 patiënten (84%) op één jaar. De intention to treat analyse laat zien dat er geen statistisch significante, of klinisch relevante verschillen waren in gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven op de verschillende meetmomenten tussen patiënten die observationeel werden gevolgd en patiënten die werden behandeld met radicale therapie voor oligometastasen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht (GRADE-methodiek) is bepaald per uitkomstmaat, de nummering verwijst naar de opeenvolgende literatuurconclusies:

1. ADT-vrije overleving: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang). De bewijskracht is 'LAAG'.
2. PSA-progressie: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang). De bewijskracht is 'LAAG'.
3. Toxiciteit: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang en verschillende behandelingen) en met één niveau vanwege hoge risico op bias (geen blinding van data-analist en patiënten). De bewijskracht is 'ZEER LAAG'.
4. Kwaliteit van leven: de bewijskracht van de uitkomstmaat is met twee niveaus verlaagd vanwege ernstige imprecisie (te geringe studieomvang en verschillende behandelingen) en met één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding van data-analist en patiënten). De bewijskracht is 'ZEER LAAG'.

Conclusies

Laag¹ GRADE	Radicale behandeling van metachrone oligometastasen leidt mogelijk tot een langere ADT-vrije overleving in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemisch recidief na primaire behandeling van prostaatcarcinoom. <i>Bronnen: (Ost, 2018)</i>
Laag² GRADE	Radicale behandeling van metachrone oligometastasen leidt mogelijk tot een langere tijd tot PSA-progressie in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemische recidief na primaire behandeling van prostaatcarcinoom. <i>Bronnen: (Ost, 2018)</i>
Zeer laag³ GRADE	Het is onduidelijk wat het effect is van radicale therapie van metachrone oligometastasen op het voorkomen van toxiciteit gerelateerde events in patiënten met biochemische recidief na primaire behandeling van prostaatcarcinoom. Events gerelateerd aan toxiciteit komen voor na radicale therapie van metachrone oligometastasen. <i>Bronnen: (Ost, 2018)</i>
Zeer laag⁴ GRADE	Het is onduidelijk of er een verschil is in kwaliteit van leven tussen patiënten die zijn behandeld met radicale therapie van metachrone oligometastasen in vergelijking met een conservatief beleid in patiënten met biochemisch recidief na primaire behandeling van prostaatcarcinoom.

Overwegingen - van bewijs naar aanbeveling

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is één RCT (Ost, 2018) opgenomen in de literatuursamenvatting die een directe vergelijking onderzoekt tussen radicale therapie van oligometastasen (chirurgie of radiotherapie) en conservatief beleid bij recidief na eerdere lokale therapie. Deze fase II RCT analyseert uitkomsten die door de werkgroep als relevant werden beschouwd. Echter, de bewijskracht per uitkomstmaat is gegradeerd van LAAG tot ZEER LAAG. Dit heeft onder andere te maken met een klein patiënten aantal (één enkele RCT, n=62), een groot risico op vertekening van de resultaten, omdat bijvoorbeeld patiënten en data-analisten niet werden geblindeerd voor groepsallocatie en de behandeling werd ook individueel bepaald (chirurgie of bestraling). Het is tevens onduidelijk of radicale therapie voor de behandeling van metachrone oligometastasen daadwerkelijk zal leiden tot een betere algehele overleving. De literatuur geeft geen sterke conclusies over de plaats van radicale therapie van oligometastasen bij patiënten met prostaatacarcinoom en recidief. Omdat in de studie van Ost (2018) niet alle eindpunten zijn bereikt, of de door de werkgroep geselecteerde uitkomstmaten niet werden meegenomen.

De literatuurstudie van Vilela et al (2018) dekt de literatuur tot en met februari 2017 en includeert 14 observationele studies (n=661) waarin de effectiviteit van radiotherapie wordt onderzocht in de behandeling van oligometastasen in patiënten met recidief prostaatacarcinoom. Omdat de methodiek van de studies erg heterogeen is, konden de resultaten niet worden gepoold. De progressie-vrije overleving na radiotherapie op twee jaar werd in zeven van de 14 studies bepaald en varieerde tussen de 30% en 64%. De mediane ADT-vrije overleving werd in vijf van de studies onderzocht en varieerde van 12.3 tot 39.7 maanden (Vilela, 2018). Verder werd er een correlatie gevonden tussen een kortere PSA verdubbelingstijd, voorafgaand aan de radiotherapie, en progressie-vrije overleving en ADT-vrije overleving (Decaestecker, 2014; Triggiani, 2017). Ook was de PSA-waarde op het moment van salvage radiotherapie gerelateerd aan de progressie-vrije overleving (Muldermans, 2016), en was een hogere PSA-waarde (≥ 4 ng/mL) gecorreleerd aan een verminderde biochemische reactie (Jerezek-Fossa, 2017).

Een recente Nederlandse multidisciplinaire consensus meeting (03/2019) concludeerde dat in het geval van synchrone oligometastasering lokale behandeling van de prostaat te overwegen valt. In het geval van 5 of minder metachrone oligometastasen is behandeling middels radiotherapie of resectie een optie indien het 1 of 2 aangedane orgaansystemen betreft. Ook wordt geadviseerd om na chirurgische resectie weefsel te bewaren voor genetisch onderzoek opdat hier in de toekomst mogelijk patiëntprofielen uit gedestilleerd kunnen worden. Tot nu is alleen aangetoond dat de ADT-vrije overleving verlengd wordt. Dit is een zacht eindpunt. Gerandomiseerde studies naar metastase-vrije overleving en algehele overleving worden momenteel uitgevoerd.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun eventuele partners)

Er zijn geen bewijzen gevonden dat vroege radicale therapie bij metachrone oligometastasering kan leiden tot curatie van gemetastaseerd prostaatacarcinoom. De suggestie bestaat dat er mogelijk sprake is van uitstel van vervolgtherapie wat mogelijk niet significant maar wel relevant is voor de patiënt. Aangezien het daarbij vaak zal gaan om androgeendeprivatietherapie zijn er behoorlijke bijwerkingen te verwachten. Uitstel daarvan is dus een relevant voordeel voor de patiënt, zeker indien de noodzakelijke behandeling weinig bijwerkingen en relatief geringe kosten heeft. Daarnaast kan een vroegtijdige

behandeling bijdragen aan de behandelwens van de patiënt. Voor- en nadelen moeten met patiënt besproken worden, alvorens een keuze te maken.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het advies van de werkgroep is om patiënten in studieverband te behandelen of in een registratie studie te includeren en deze behandeling dient alleen overwogen te worden na bespreking in MDO waarbij volledige behandeling van de metastasen mogelijk moet zijn.

Haalbaarheid en implementatie

Voordeel van deze aanpak is dat er gericht gezocht wordt naar de werkelijke stand van zaken betreffende ziekteprogressie. Er zullen wel patiënten worden gevonden met veel meer afwijkingen dan verwacht, dan kan er eerder met systemische therapie worden gestart, terwijl de oligo-situatie juist voor veel mensen geruststellend is.

Aanbevelingen

Overweeg lokale behandeling van metachrone oligometastasen in studie verband bij hormoon naïeve patiënten met prostaatacarcinoom na eerdere in opzet curatieve therapie om ADT uit te stellen.

- Onder oligometastasen wordt verstaan: ≤ 5 klieren of botmetastasen.

Bepaal de meerwaarde van een lokale behandeling van metachrone oligometastasen in een MDO wanneer volledige behandeling van de metastasen mogelijk is.

Literatuur

- Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993.
- Bellmunt J, Bolla M, et al: EAU/ESTRO- SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:630-642, 2017.
- Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al: Cancer response criteria and bonemetastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST. *J Cancer* 1:80-92, 2010.
- Decaestecker K, Meerleer G De, Lambert B et al. Repeated stereotactic body radiotherapy for oligometastatic prostate cancer recurrence. *Radiat Oncol* 2014; 9: 1–10.
- Jereczek-Fossa BA, Fanetti G, Fodor C et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for isolated lymph node recurrent prostate cancer: single institution series of 94 consecutive patients and 124 lymph nodes. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15: e623–32.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Joniau S, Vanhaverbeke F, De Meerleer G. Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10;36(5):446-453. doi: 0.1200/JCO.2017.75.4853. Epub 2017 Dec 14. PubMed PMID: 29240541.
- Mitropoulos D, Artibani W, Graefen M, et al: Reporting and grading of complications after urologic surgical procedures: An ad hoc EAU guidelines panel assessment and recommendations. *Eur Urol* 61: 341-349, 2012.
- Muldermans JL, Romak LB, Kwon ED, Park SS, Olivier KR. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016; 95: 696–702.
- Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, Lambert B, Delrue L, Bultijnck R, Claeys T, Goetghebeur E, Villeirs G, De Man K, Ameye F, Billiet I, Triggiani

L, Alongi F, Buglione M et al. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer* 2017; 116: 1–6.

Vilela RA, Navarro NF, Faria ET, Ferreira EB, Ruzza RZ, Gadia R, Guerra ENS, Reis PEDD. Use of stereotactic body radiation therapy for oligometastatic recurrent prostate cancer: A systematic review. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018 Oct;62(5):692-706. doi: 10.1111/1754-9485.12747. Epub 2018 May 28. PubMed PMID: 29808571.

Bijlagen bij Module Oligometastasen

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regi houder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Oligometastasen	NVU	2019	2024	Modulair onderhoud	NVU	Ontwikkeling nieuwe therapieën of nieuwe publicaties

Kennislacunes

1. Effecten van Radicale therapie voor de behandeling van oligometastasen ten opzicht van conservatieve behandeling: overall survival.
2. Effecten van Radicale therapie voor de behandeling van oligometastasen ten opzicht van conservatieve behandeling: disease-specific survival.
3. Effecten van Radicale therapie voor de behandeling van oligometastasen ten opzicht van conservatieve behandeling: patiënttevredenheid (belasting van patiënt en mantelzorgers).
4. Effecten van Radicale therapie voor de behandeling van oligometastasen ten opzicht van conservatieve behandeling: kosten-baten.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e Overweeg lokale behandeling van metachrone oligometastasen in studie verband bij hormoon naïeve patiënten met	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn. Geen mogelijkheid tot deelname in studieverband.	Uitrollen van de richtlijn naar de betrokken beroepsgroepen.	Autoriserende verenigingen: NVU en NVRO	Geen

¹ Naam van de module

² Regi houder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regi houders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

prostaatcarcinoom na eerdere in opzet curatieve therapie om ADT uit te stellen.							
2 ^e Bepaal de meerwaarde van een lokale behandeling van metachrone oligometastasen in een MDO wanneer een volledige behandeling van de metastasen moet mogelijk zijn.	1 tot 3 jaar	Geen	Verspreiding van de richtlijn	Geen kennis van de richtlijn. Tijdsgebrek multidisciplinaire teams.	Uitrollen van de richtlijn naar de betrokken beroepsgroepen.	Autoriserende verenigingen: NVU en NVRO	Geen
Et cetera							

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Ost, 2018	<p><u>Type of study:</u> RCT</p> <p><u>Setting:</u> Multicentre</p> <p><u>Country:</u> Belgium</p> <p><u>Source of funding:</u> Ipsen, Ferring Pharmaceuticals</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Criteria met by eligible patients included pathologically confirmed PCa treated with curative intent (radical prostatectomy, primary radiotherapy, or a combination of both), followed by a prostate-specific antigen (PSA) relapse as defined by European Association of Urology criteria²; up to three extracranial metastases (any N1 or M1) diagnosed on choline positron emission</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): MDT group were treated with the intent to eradicate all visible metastatic deposits with metastasectomy or stereotactic body radiotherapy (SBRT).</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): underwent every-3-months clinical examination and serum PSA measurement</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 54 months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N=5 lost to follow up, not described in which study arm. No reasons reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>ADT-free survival;</u> HR= 0,60 (95%BI= [0,31 tot 1,13]), log-rank p= 0,11;</p> <p><u>PSA-progression</u> HR= 0,52; 80%BI= [0,36 tot 0,76]; p=0,02;</p> <p><u>Toxicity</u> I: 17% C: -</p> <p><u>Quality of life:</u> MD: P>0,20</p>	<p><i>Authors' conclusions:</i> ADT-free survival was longer with MDT than with surveillance alone for oligorecurrent PCa, suggesting that MDT should be explored further in phase III trials.</p>

		<p>tomography-computed tomography (PET-CT); a treated and controlled primary tumor; WHO performance status 0 to 1; and willingness to provide signed informed consent.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with testosterone levels, 50 ng/mL or with symptomatic metastases, and those who had had previous MDT, a PSA relapse while receiving an active systemic treatment (luteinizing hormone-releasing hormone agonist, luteinizing hormone-</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>releasing hormone antagonist, anti-androgen, or estrogen), previous treatment with a cytotoxic agent for PCa, or treatment during the past month with products known to influence PSA levels (eg, fluconazole, finasteride, corticosteroids, and so forth) were considered ineligible</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 31 Control: 31</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Characteristics for modified intention-to-treat:</i></p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p><i>Median age (range):</i> <i>I: 60.8 (43-75)</i> <i>C: 63.3 (47-79)</i></p> <p><i>PSA at PCa diagnosis</i> <i>I: 12.1 (2.5-36.2)</i> <i>C: 22.0 (3.5-114.0)</i></p> <p><u>Groups comparable at baseline?</u> Yes</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

Risk of bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Research question: Wat zijn de (on)gunstige effecten van radicale therapie in de behandeling van oligometastasen bij patienten met prostaatcarcinoom in vergelijking met conservatief beleid

Study reference	Describe method of randomisation ¹	Bias due to inadequate concealment of allocation? ²	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? ³	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? ³	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? ⁴	Bias due to loss to follow-up? ⁵	Bias due to violation of intention to treat analysis? ⁶
(first author, publication year)		(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Ost, 2018	Patients were randomly assigned (1:1) to either surveillance or MDT of all detected lesions, according to pregenerated sequences produced on the principle of randomly permuted blocks with variable block sizes of two and four..	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

- 1. Randomisation:** generation of allocation sequences have to be unpredictable, for example computer generated random-numbers or drawing lots or envelopes. Examples of inadequate procedures are generation of allocation sequences by alternation, according to case record number, date of birth or date of admission.
- 2. Allocation concealment:** refers to the protection (blinding) of the randomisation process. Concealment of allocation sequences is adequate if patients and enrolling investigators cannot foresee assignment, for example central randomisation (performed at a site remote from trial location) or sequentially numbered, sealed, opaque envelopes. Inadequate procedures are all procedures based on inadequate randomisation procedures or open allocation schedules.
- 3. Blinding:** neither the patient nor the care provider (attending physician) knows which patient is getting the special treatment. Blinding is sometimes impossible, for example when comparing surgical with non-surgical treatments. The outcome assessor records the study results. Blinding of those assessing outcomes prevents that the knowledge of patient assignment influences the process of outcome assessment (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
- 4. Results of all predefined outcome measures should be reported;** if the protocol is available, then outcomes in the protocol and published report can be compared; if not, then outcomes listed in the methods section of an article can be compared with those whose results are reported.

5. **If the percentage of patients lost to follow-up is large, or differs between treatment groups, or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups, bias is likely. If the number of patients lost to follow-up, or the reasons why, are not reported, the risk of bias is unclear.**
6. **Participants included in the analysis are exactly those who were randomized into the trial. If the numbers randomized into each intervention group are not clearly reported, the risk of bias is unclear; an ITT analysis implies that (a) participants are kept in the intervention groups to which they were randomized, regardless of the intervention they actually received, (b) outcome data are measured on all participants, and (c) all randomized participants are included in the analysis.**

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
<i>Systematische reviews</i>	
Vilela, 2018	SR includeert geen vergelijkend onderzoek (single-arm cohort)
Ost, 2015	SR includeert geen vergelijkend onderzoek (single-arm cohort)
Yao, 2014	SR includeert geen vergelijkend onderzoek (single-arm cohort)
<i>RCT's</i>	
Pasqualetti, 2018	Geen vergelijkend onderzoek
Wu, 2016	Geen vergelijkend onderzoek
Pasqualetti, 2016	Geen vergelijkend onderzoek
Ost, 2016	Geen vergelijkend onderzoek
Supiot, 2015	Is een studieopzet voor RCT
<i>Observationeel</i>	
Muldermans, 2016	Geen vergelijkend onderzoek
Muacevic, 2013	Geen vergelijkend onderzoek

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 2010 – oktober 2018	<p>1 (oligometast*.ti,ab. or metast*.ti.) and (exp *Prostatic Neoplasms/ or (prostat* adj2 (cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour* or neoplasm*)):ti. or PCa.ti.) (8824)</p> <p>2 ((radical adj4 (surgical or surgery or treatment or radiotherap*)) or ('radiation therap*' or radiotherap*)):ti. or exp Salvage Therapy/ or (salvage adj3 (therap* or surger*)):ti,ab. or exp Radiosurgery/ or radiosurger*.ti. or 'metastases-directed therap*.ti,ab. or 'metastasis-directed therap*.ti,ab. or mdt.ti. or sbrt.ti. or exp *Prostatectomy/ or prostatectomy.ti. (130627)</p> <p>3 1 and 2 (567)</p> <p>4 limit 3 to (english language and yr="2010 -Current") (363)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (371620)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1797479)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (3057933)</p> <p>8 4 and 5 (26)</p> <p>9 4 and 6 (99)</p> <p>10 4 and 7 (181)</p> <p>11 8 or 9 or 10 (224)</p> <p>= 224 (218 uniek)</p>	370
Embase (Elsevier)	('oligometastatic prostate cancer'/exp OR 'metastatic prostate cancer'/exp OR ((oligometast*:ab,ti OR metast*:ti) AND ('prostate cancer'/exp/mj OR ((prostat* NEAR/2 (cancer* OR carcinoma* OR tumor* OR tumour* OR neoplasm*)):ti) OR pca:ti)))	

	<p>AND ('radical radiotherapy'/exp OR ((radical NEAR/4 (surgical OR surgery OR treatment OR radiotherap*)):ab,ti) OR 'external beam radiotherapy'/exp OR radiotherap*:ti OR 'radiation therap*':ti OR 'salvage therapy'/exp OR ((salvage NEAR/3 (therap* OR surger*)):ab,ti) OR 'radiosurgery'/exp OR radiosurger*:ti OR 'stereotactic radiotherapy'/exp OR 'metastases-directed therap*':ab,ti OR 'metastasis-directed therap*':ab,ti OR mdt:ti OR 'stereotactic body radiation therapy'/exp OR sbprt:ti OR 'prostatectomy'/exp/mj OR prostatectomy:ti)</p> <p>AND [2010-2018]/py AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p><u>Systematische reviews:</u> ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p><u>RCT's:</u> ('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p><u>Observationeel onderzoek:</u> ('major clinical study'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 303 (300 uniek)</p>	
--	---	--