

Wat is bij prostaatkankerscreening het nut van het gericht identificeren via MRI van letsels voor biopsie?

Referentie

Hugosson J, Godtman RA, Wallstrom J, et al. Results after four years of screening for prostate cancer with PSA and MRI. N Engl J Med 2024;391:1083-95. DOI: 10.1056/NEJMoa2406050

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; LabMeF, Université Libre de Bruxelles
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is in vergelijking met systematische biopsie de effectiviteit en de veiligheid van een gerichte biopsie op basis van een positief MRI-resultaat bij mannen na prostaatkankerscreening met PSA-bepaling?

Achtergrond

Zoals in Minerva reeds aangehaald is er weinig verschil in overleving tussen actieve opvolging en kankerbehandeling (chirurgie of radiotherapie) voor gelokaliseerde prostaatkanker met een laag tot gemiddeld risico, geïdentificeerd op basis van PSA-waarden tussen 3 en 20 µg/l bij mannen jonger dan 70 jaar (1,2). Screening naar prostaatkanker blijft bijgevolg een individuele keuze van de patiënt, op basis van een goede voorlichting over de voor- en nadelen. In de huidige context van opportunistische screening gebeurt een MRI vaak voorafgaand aan een prostaatbiopsie. Nochtans bestaat er geen consensus over de rol van MRI als hulpmiddel bij de screening naar prostaatkanker. De resultaten van een systematische review met meta-analyse suggereren dat MRI van de prostaat met gerichte biopsieën een effectieve strategie is om prostaatkanker in een vroegtijdig stadium op te sporen (3,4). De auteurs kwamen tot de bevinding dat MRI de valkuilen van de standaard op PSA-gebaseerde strategieën voor biopsie verkleint. MRI vermindert immers het aantal onnodige biopsieën en voorkomt de detectie van klinisch niet-significante kankers, terwijl klinisch significante letsels wel opgespoord worden. De auteurs van deze review wijzen op de noodzaak om de aanpak van het bevolkingsonderzoek opnieuw onder de loep te nemen. De optimale configuratie van MRI en het biopsieschema in het screeningsproces vragen om verder onderzoek. Een recente Zweedse gerandomiseerde studie rapporteert de resultaten van een vierjarige analyse, inclusief de resultaten van herhaalde screeningsmomenten, en legt de nadruk op de effectiviteit en de veiligheid van een screeningsalgoritme waarbij de PSA-meting gevolgd wordt door MRI (5). Een biopsie gebeurt dan uitsluitend bij mannen met een positief MRI-resultaat.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd tussen 50 en 60 jaar
 - wonend in Göteborg of een van de deelgemeenten
 - geïnformeerde schriftelijke toestemming
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van prostaatkanker
 - emigratie vóór randomisatie
- in totaal werden er 6 578 patiënten gerandomiseerd (mediane leeftijd 56 jaar met een mediane follow-up van 3,9 jaar).

Onderzoeksopzet

Complexe gerandomiseerde studie waarbij men proefpersonen met een PSA-waarde van ≥ 3 ng/ml verdeelde in twee groepen:

- systematische biopsie (n=685)
- gerichte biopsie (n=686) op basis van door MRI gedetecteerde verdachte zones.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: detectie van prostaatkanker geclassificeerd als klinisch niet-significant (ISUP-graad 1)
- secundaire uitkomstmaten:
 - detectie van een klinisch significante kanker (ISUP-graad ≥ 2)
 - detectie van een klinisch gevorderde kanker of hoogrisicokanker (metastatisch of ISUP-graad 4 of 5)
 - ongewenste gebeurtenissen.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: het risico van detectie van een klinisch niet-significante kanker, via screening of als intervalekanker, lag 57% lager in de groep ‘gerichte biopsie met MRI’ ten opzichte van de groep ‘systematische biopsie’ (RR 0,43 met 95% BI van 0,32 tot 0,57; $p < 0,001$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - detectie van een klinisch significante kanker (ISUP-graad ≥ 2): RR 0,84 met 95% BI van 0,66 tot 1,07
 - detectie van een klinisch gevorderde kanker of hoogrisicokanker (metastatisch of ISUP-graad 4 of 5): RR 0,65 met 95% BI van 0,34 tot 1,24
 - ernstige ongewenste gebeurtenissen (die leidden tot een ziekenhuisopname): drie in de groep ‘systematische biopsie’ en twee in de groep ‘gerichte biopsie met MRI’.

Besluit van de auteurs

Deze studie concludeert dat het weglaten van een biopsie bij patiënten met een negatief MRI-resultaat het aantal diagnoses van klinisch niet-significante prostaatkanker met meer dan de helft verminderde. Tegelijkertijd bleef het risico van het ontdekken van een ongeneeslijke kanker via screening of als intervalekanker zeer laag.

Financiering van de studie

Karin en Christer Johansson's Foundation, de Swedish Cancer Society, de staat Zweden, de Swedish Research Council, Biocare, en de Swedish Regional Cancer Center-Western Region.

Belangenconflicten van de auteurs

Een van de auteurs meldt belangenverstrengeling met de industrie (honoraria voor conferenties).

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde studie is complex. In overeenstemming met de ethische commissie was er geen schriftelijke toestemming van de proefpersonen vereist, noch vóór noch na de randomisatie. In plaats daarvan kregen ze een brief waarin stond dat ze deelnamen aan een prostaatkankerscreeningonderzoek, met de mogelijkheid om zich indien gewenst terug te trekken. Uit het totale bevolkingsregister van mannen tussen 50-60 jaar van de stad Göteborg en zes omliggende gemeenten werd een aselechte steekproef getrokken. Eerst randomiseerde men de deelnemers ($n=58\ 155$) in een groep met PSA-screening of in een controlegroep. 516 personen trokken zich terug en 1 867 personen antwoordden niet op de uitnodiging. In een tweede randomisatie verdeelde men 38 770 deelnemers (van wie 1 733 ten minste één screeningtest ondergingen) over drie armen. In dit artikel worden twee van deze groepen met respectievelijk 6 578 en 6 575 proefpersonen betrokken. Alle proefpersonen werden uitgenodigd voor een prostaat-MRI en een prostaabiopsie en bij respectievelijk 94% en 85% gebeurde dit ook (6). Onder deze omstandigheden moeten de resultaten van deze pragmatische studie geanalyseerd worden volgens het intention-to-treatprincipe en ook dat gebeurde. De studie is methodologisch goed opgezet en uitgevoerd in de stad Göteborg en de omliggende gemeenten, waarbij tussen 2015 en 2020 de volledige mannelijke bevolking tussen 50 en 60 jaar betrokken was. De diagnostische testen

gebeurden centraal. De PSA werd gemeten in één laboratorium. De MRI en de analyse ervan werd uitgevoerd met behulp van een algoritme dat verfijnd was in een specifieke studie (7). Ze vond plaats in één enkele beeldvormingsdienst met een team van 4 ervaren radiologen en met een dubbele geblindeerde lezing. Alle patiënten ondergingen een MRI en ook in de arm met systematische biopsieën hield men rekening met verdachte letsels die tijdens het onderzoek waren vastgesteld. De biopsieën werden allemaal uitgevoerd op dezelfde universitaire dienst, en een team van vier onafhankelijke anatoom-pathologen beoordeelde de histologische secties. De statistische overwegingen worden weergegeven in het protocol dat bij de publicatie is gevoegd (online beschikbaar).

Beoordeling van de resultaten

De studie levert een belangrijk element aan in de verfijning van de diagnostiek bij vermoeden van prostaatkanker: het weglaten van prostaatbiopsie bij mannen met een negatief MRI-resultaat en het gebruik van een algoritme wordt geassocieerd met een aanzienlijke vermindering van het aantal gedetecteerde klinisch niet-significante kankers en met een zeer laag risico van het detecteren van ongeneeslijke kankers bij herhaalde screening of als intervalekankers. Deze gegevens hebben betrekking op mannen die volgens de studievoorwaarden zijn gescreend, namelijk mannen tussen 50 en 60 jaar oud op het moment van de eerste test, met een PSA-waarde van ≥ 3 ng/ml en behandeld in een centrum met dezelfde expertise op het vlak van MRI en prostaatbiopsieën als het centrum in Göteborg. Het deelnamepercentage was goed, zowel bij eerste screening als bij de daaropvolgende screeningsmomenten (>80%). De publicatie rapporteert geen analyse van de globale en specifieke overleving, waarschijnlijk omdat de follow-up nog te kort is (mediaan 3,9 jaar). Ten tijde van de analyse was de oudste patiënt 67 jaar oud. Er waren iets meer klinisch significante intervalekankers in de arm ‘gerichte biopsie met MRI’ dan in de arm ‘systematische biopsie’: respectievelijk 15/6 419 (0,2%) versus 6/6 467 (0,1%), wat neerkomt op een RR van 0,40 (met 95% BI van 0,16 tot 0,99). De derde arm met een PSA-drempel van 1,8 ng/ml werd eerder geanalyseerd (8). Daaruit bleek dat een aanzienlijk aantal mannen met een PSA-waarde tussen 1,8 en 3 ng/ml een klinisch significante kanker had.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het KCE beveelt voor België een individuele aanpak aan die vergelijkbaar is met die van de US Preventive Services Task Force, namelijk geen MRI en een systematische screening voorbehouden voor mannen met een verhoogd risico (familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker, van Afrikaanse origine) (9,10). In 2024 publiceerde de European Association of Urology, in samenwerking met andere Europese wetenschappelijke verenigingen, richtlijnen die het gebruik van MRI aanbevelen met als indicatie een biopsie bij asymptomatische mannen met een PSA-waarde tussen 3 en 20 ng/ml en een normaal digitaal rectaal onderzoek (11).

Besluit van Minerva

De auteurs besluiten dat het weglaten van een biopsie bij patiënten met een negatief MRI-resultaat het aantal diagnoses van klinisch niet-significante prostaatkanker met meer dan de helft verminderde. Tegelijkertijd bleef het risico van het ontdekken van ongeneeslijke kanker via screening of als intervalekanker zeer laag. Deze conclusies gelden voor mannen van 50 tot 60 jaar met een PSA-waarde ≥ 3 ng/ml op het moment van de eerste prostaatkankerscreening. De analyse van het effect van deze screening op de globale of specifieke overleving is nog niet beschikbaar.

Referenties: zie website