



Rol van magnetische resonantie (MRI) bij opportunistische prostaatkankerscreening?

Referentie

Fazekas T, Shim SR, Basile G, et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer screening: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2024;10:745-54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0734

Duiding

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

Klinische vraag

Wat is de meerwaarde van magnetische resonantie (MRI) en gerichte biopsieën ten opzichte van prostaatkankerscreening met prostaat-specifiek antigeen (PSA)-bepaling en systematische biopsieën?

Achtergrond

Er is onvoldoende bewijs dat PSA-screening de mortaliteit door prostaatkanker verlaagt. In 2009 besprak Minerva een studie waaruit bleek dat prostaatkankerscreening bij mannen tussen 55 en 69 jaar de sterfte door prostaatkanker aanzienlijk verminderde (1,2). Systematische screening kon echter niet worden aanbevolen omdat de resultaten van deze studie intermediair waren en men met deze gegevens onvoldoende het exacte voordeel uitgedrukt in QALY's en de kostprijs kon bepalen. Screening naar prostaatkanker blijft daarom een individuele keuze van goed geïnformeerde patiënten over de voor- en nadelen, vooral wanneer de kanker in een vroeg stadium wordt ontdekt. Bij gelokaliseerde prostaatkanker met laag tot gemiddeld risico gedetecteerd via een PSA tussen 3 en 20 µg/l bij mannen jonger dan 70 jaar is er nauwelijks verschil in overleving tussen actieve opvolging en kankerbehandeling (chirurgie of radiotherapie) (3,4). In de huidige context van opportunistische screening wordt er vaak een MRI voorafgaand aan een prostaatbiopsie uitgevoerd hoewel er geen consensus bestaat over de rol van MRI als onderdeel van prostaatkankerscreening. Een internationale onderzoeksgroep voerde een systematische review uit om de plaats van MRI in prostaatkankerscreening te verduidelijken (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses.

Geraadpleegde bronnen

- Cochrane / CENTRAL
- MEDLINE via PubMed
- EMBASE
- Scopus
- Web of Science.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - prospectieve observationele of gerandomiseerde studies

- studies uitgevoerd bij mannen in de algemene bevolking of bij mannen met een hoog genetisch risico van prostaatkanker; gescreend op prostaatkanker met MRI (interventie) in vergelijking met gescreend op prostaatkanker met PSA alleen (comparator)
- exclusiecriteria: studies die de nauwkeurigheid van diagnostische tests onderzochten of studies waarbij mannen werden voorgeselecteerd voor biopsie (mannen met symptomen van de lagere urinewegen, verhoogde PSA-waarden of verdachte resultaten na een digitaal rectaal onderzoek)
- in totaal identificeerde men:
 - 12 studies, waarvan er 8 werden geïncludeerd in de meta-analyses
 - 4 gerandomiseerde bevolkingsstudies, 2 prospectieve cohortstudies en 3 prospectieve pilootstudies; niet duidelijk voor 3 geïncludeerde studies
 - in de meeste studies (57 081 mannen) werd MRI gebruikt als tweede screeningsinstrument (na voorafgaande PSA-screening); in 3 cohortstudies (983 mannen) werd MRI als eerste screeningsinstrument uitgevoerd.

Bestudeerde populatie

- in totaal 80 114 mannen:
 - 57 081 mannen afkomstig van 6 studies die MRI gebruikten in een met PSA-meting voorgeselecteerde populatie (als onderdeel van sequentiële screening), met een PI-RADS-score ≥ 3 als indicatiedrempel voor biopsie
 - 19 501 patiënten die een prostaat-MRI ondergingen met een PI-RADS-score ≥ 4 als indicatiedrempel voor biopsie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: detectiegraad van klinisch significante prostaatkankers, gedefinieerd als een ISUP-graad (International Society of Urological Pathology) van 2 of hoger
- secundaire uitkomstmaten:
 - detectie van niet-significante prostaatkankers (gedefinieerd als ISUP-graad 1)
 - positief voorspellende waarde (positive prognostic value of PPV) voor de detectie van significante en niet-significante prostaatkankers
 - indicatie voor MRI en biopsie
 - therapietrouw voor biopsie
 - ongewenste effecten.

Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
 - sequentiële MRI: niet-significant verschil voor wat betreft het aantal te onderzoeken mannen om een significante prostaatkanker te detecteren: 59 versus 63 voor respectievelijk PSA alleen en MRI (OR 1,02 met 95% BI van 0,75 tot 1,37; $p=0,86$)
 - initiële MRI: detectiegraad van 6% (met 95% BI van 0,6% tot 39,4%; $I^2=92\%$)
- secundaire uitkomstmaten:
 - detectiepercentage van niet-significante prostaatkankers:
 - sequentiële MRI: in het voordeel van MRI (OR 0,34 met 95% BI van 0,23 tot 0,49; $p=0,002$)
 - initiële MRI: detectiepercentage van 1,2% (met 95% BI van 0,2% tot 7,3%; $I^2=55\%$)
 - PVW (versus strategie gebaseerd op PSA alleen) :
 - sequentiële MRI: in het voordeel van MRI (OR 4,15 met 95% BI van 2,93 tot 5,88; $p=0,001$)
 - initiële MRI: 41,9% (met 95% BI van 16,1% tot 73%; $I^2=57\%$)
 - biopsie (versus strategie gebaseerd op PSA alleen):
 - sequentiële MRI: in het voordeel van MRI met een lager biopsiepercentage (OR 0,28 met 95% BI van 0,22 tot 0,36; $p<0,001$): het aantal biopsieën nodig om een significante prostaatkanker te detecteren was respectievelijk 2 en 6

- initiële MRI: geen significant verschil tussen de 2 strategieën (OR 0,81 met 95% BI van 0,23 tot 2,87; p=0,50)
- therapietrouw voor biopsie: beter met MRI (OR 4,61 met 95% BI van 2,39 tot 8,89); p=0,01).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat de resultaten van deze systematische review en meta-analyse suggereren dat het toevoegen van MRI aan het prostaatkankerscreeningstraject geassocieerd is met een daling van het aantal onnodige biopsieën en van overdiagnose van niet-significante prostaatkankers terwijl de graad van detectie van klinisch significante prostaatkankers behouden blijft in vergelijking met PSA-screening alleen.

Financiering van de studie

EUSP Scholarship of the European Association of Urology; New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology from the National Research Development, Innovation Fund et Hungarian National Eötvös Grant of the Hungarian state.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermelding van banden met de industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Voor deze systematische review volgden de auteurs de Cochrane-methodologie en gebruikten ze de PRISMA-aanbevelingen (Preferred Reporting Items or Systematic Reviews and Meta-Analyses) voor de rapportering. Het protocol was vooraf geregistreerd in PROSPERO. Er wordt geen informatie over eventuele taalrestrictie gegeven. De artikels werden geselecteerd door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar. In gevallen waarbij de studies geen informatie verleenden over gespecificeerde uitkomsten, berekenden de auteurs deze zelf op basis van de studiegegevens. Meningsverschillen over studietoetsselectie en gegevensextractie werden uitgeklaard via consensus met een derde auteur. Wegens de waarschijnlijke heterogeniteit van de geïncludeerde studies gebruikten de auteurs random-effectmodellen voor hun analyses. Men kon de publicatiebias niet beoordelen vanwege het kleine aantal artikels dat hetzelfde resultaat rapporteerde. Het risico van bias in gerandomiseerde en niet-gerandomiseerde studies werd onafhankelijk beoordeeld door twee auteurs met behulp van de Cochrane RoB2 tool en de Risk of Bias in Nonrandomised Studies of Interventions tool. Het globale risico van bias in de meeste artikels was laag. Heterogeniteit werd beoordeeld door berekening van I^2 . De systematische review wordt onderschreven door een groot aantal auteurs verspreid over de hele wereld, meestal urologen of radiologen. In het artikel wordt niet echt uitgelegd hoe ze met deze grote groep aan de slag gegaan zijn, wat twijfels doet rijzen over de feitelijke bijdrage van sommige auteurs.

Beoordeling van de resultaten

Als primaire uitkomstmaat van hun systematische review kozen de auteurs de impact op de detectiegraad van klinisch significante prostaatkankers. MRI verbeterde deze uitkomstmaat niet in vergelijking met de gebruikelijke aanpak. Bepaalde secundaire uitkomstmaten waren beter met MRI: zo stelde men minder niet-significante prostaatkankers vast, was de voorspellende waarde (PPV) beter en was er minder nood aan biopsieën. Gegevens met betrekking tot de ongewenste effecten van de diagnostische aanpak ontbreken. De gerapporteerde voordelen kunnen nuttig zijn bij een opportunistische benadering van prostaatkankerscreening. Het is echter wel belangrijk om rekening te houden met de technische overwegingen bij het uitvoeren van een MRI: niet alle radiologen beschikken over voldoende expertise. Maar gezien de heterogeniteit van de gegevens was het niet mogelijk om een eenduidige conclusie over dit aspect te bekomen. Verdere studies van betere kwaliteit zijn daarom nodig.

Gezien de schaarste aan gegevens was het niet mogelijk om de impact van een diagnostische strategie met MRI van de prostaat op de overleving te bepalen. Dat maakt het onmogelijk om het wijdverbreide gebruik ervan in deze context te beoordelen, vooral omdat er geen gegevens voorhanden zijn over de kosten-baten en we evenmin beschikken over analyses van de ongewenste effecten.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de aanbevelingen van de US Preventive Services Task Force moet prostaatankerscreening aan de hand van PSA een individuele aangelegenheid zijn, waarbij de arts de mogelijke voor- en nadelen van screening met de patiënt bespreekt (6). Het gebruik van MRI wordt niet aangehaald. Volgens de European Association of Urology moet de implementatie van PSA-screening op populatieniveau overwogen worden (7). Mannen met een verhoogd risico van prostaatcancer zouden een PSA-test moeten ondergaan (bijvoorbeeld op 45-jarige leeftijd). Het resultaat van deze test, in combinatie met de familiale voorgeschiedenis, etniciteit en andere factoren, kan dan de verdere follow-up bepalen. Deze wetenschappelijke vereniging vindt dat MRI gebruikt moet worden om te bepalen welke mannen een biopsie nodig hebben en hoe de kankers verder behandeld moeten worden. In België beveelt het KCE eveneens een individuele aanpak aan die vergelijkbaar is met deze van de US Preventive Services Task Force, d.w.z. zonder MRI en waarbij systematische screening wordt voorbehouden voor mannen met een verhoogd risico (familiale voorgeschiedenis van prostaatcancer, van Afrikaanse origine) (8). In 2024 publiceerde de European Association of Urology, in samenwerking met andere Europese wetenschappelijke verenigingen, aanbevelingen die het gebruik van MRI voorstellen voor de indicatie van een biopsie bij asymptomatische mannen met een PSA-waarde tussen 3 en 20 ng/mL en een normaal rectaal onderzoek (9).

Besluit van Minerva

Volgens de auteurs suggereren de resultaten van deze systematische review en meta-analyse dat MRI van de prostaat met gerichte biopsieën een doeltreffende strategie is voor de vroege opsporing van prostaatcancer. Ze kwamen tot de bevinding dat MRI helpt om de valkuilen van bestaande PSA-strategieën te reduceren. Zo gebeuren er minder onnodige biopsieën, voorkomt men dat niet-significante kankers vastgesteld worden, terwijl klinisch significante aandoeningen even goed worden opgespoord. Hun resultaten beklemtonen de noodzaak om de aanpak van het bevolkingsonderzoek opnieuw onder de loep te nemen. De optimale configuratie van MRI en het biopsieschema binnen het screeningsproces vragen om verder grondig onderzoek. Niettegenstaande uit deze studie blijkt dat MRI voordelen kan opleveren in het kader van de opportunistische screening naar prostaatcancer, hebben we meer gegevens nodig, met name over de technische voorwaarden voor MRI, de kosten-batenverhouding en de ongewenste effecten.

Referenties

1. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatcancer: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ; ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084
3. Sculier JP. Vergelijkbare overleving op lange termijn van actieve opvolging, chirurgie of radiotherapie bij patiënten met gelokaliseerde laag-risicoprostaatcancer bevestigd. *Minerva Duiding* 15/09/2023.
4. 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
5. Fazekas T, Shim SR, Basile G, et al. Magnetic resonance imaging in prostate cancer screening: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2024;10:745-54. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.0734

6. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2018;319:1901-13. DOI: 10.1001/jama.2018.3710
7. Gandaglia G, Albers P, Abrahamsson PA, et al. Structured population-based prostate-specific antigen screening for prostate cancer: the European Association of Urology Position in 2019. *Eur Urol* 2019;76:142-50. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.04.033
8. KCE/Domus Medica. Informatie over de opsporing van prostaatkanker met PSA op basis van de Belgische gegevens. Informatie voor de arts. KCE 2021. Beschikbaar op: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-01/KCE_Prostaatkanker_14HD_0.pdf
9. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RC, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2024. Beschikbaar op: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf