

Prostaatkankerscreening? Nog even niet!

Henk van Weert, Tjerk Wiersma

Prostaatkanker is een van de meest voorkomende tumoren bij oudere mannen. Invoering van prostaatkankerscreening is al jarenlang onderwerp van discussie. De European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSCP) is begin jaren '90 opgezet om hierover meer helderheid te krijgen.

Resultaten ERSCP

In de ERSCP is onderzocht of screening door bepaling van het prostaatspecifiek antigeen (PSA) het aantal sterfgevallen door prostaat­kanker reduceert en zo ja, hoe sterk dat effect dan is.¹ In 7 Europese landen werden 182.000 mannen van 50 tot 75 jaar geïdentificeerd. Iets minder dan de helft van hen kreeg om de 4 jaar een PSA-bepaling aangeboden en de overigen fungeerden als controlegroep zonder interventie. Bij aanvang van het onderzoek waren ruim 162.000 mannen tussen de 55 en 69 jaar oud. Alleen deze mannen werden betrokken bij de uiteindelijke analyse. Het primaire eindpunt van het onderzoek betrof sterfte aan prostaat­kanker.

In de interventiegroep accepteerde 82% van de mannen ten minste eenmaal het screeningsaanbod. Een PSA-waarde van 3,0 ng/milliliter of meer werd beschouwd als een indicatie voor prostaat­bipten.

Tijdens de follow-up (gemiddeld 9 jaar) ondergingen de mannen in de interventiegroep gemiddeld 2,1 maal een PSA-bepaling. De uitslag daarvan was bij 16,2% van hen 3,0 ng/milliliter of hoger; 86% van hen meldde zich om bipten te laten nemen. Bij 66% procent van deze mannen werd geen prostaat­kanker aangetroffen.

Er werden 5990 mannen met prostaat­kanker gevonden in de screeningsgroep, versus 4307 in de controlegroep. Deze getallen corresponderen met een cumulatieve incidentie van prostaat­kanker van 8,2% in de screeningsgroep en 4,8% in de controlegroep. In de onderzoeksperiode overleden 214 mannen in de screenings­groep aan prostaat­kanker, tegenover 326 mannen in de controlegroep. Het relatieve risico om te overlijden aan prostaat­kanker in de screenings­groep ten opzichte van dat in de controlegroep is daarmee 0,80 (95%-BI 0,65-0,98).

Wat betekenen deze cijfers nu concreet? In de *intention-to-screen*-analyse bedraagt het absolute verschil tussen de screeningsgroep

en de controlegroep 0,71 prostaat­kankerdode per 1000 mannen. Dit betekent dat men 1410 mannen moet oproepen om 1 geval van overlijden aan prostaat­kanker te voorkomen. Van deze 1410 mannen geven er 1160 gehoor aan de oproep. De uitslag van de PSA-test geeft aanleiding om 396 van hen te bipteren. Het komt bij 340 mannen daadwerkelijk tot een biopsie en die leidt bij 82 van hen tot de diagnose prostaat­kanker.

Het aantal extra prostaat­kankergevallen dat men door de screening ontdekt, volgt uit de toename van de cumulatieve incidentie met 3,4% en bedraagt dus 34/1000 of 48/1410. Dit betekent dat er 48 mannen extra moeten worden behandeld om één prostaat­kankerdode te voorkomen. De eerdere ontdekking en extra behandeling van deze 48 mannen leiden er uiteindelijk toe dat niet 5, maar 4 van de 1410 mannen aan prostaat­kanker overlijden; inderdaad een reductie met 20%. De prostaat­kankerscreening bewerkstelligt geen aantoonbare reductie van de totale sterfte. Daarvoor is het aandeel van prostaat­kankersterfte op de totale mortaliteit te gering.

Tegelijk met de ERSCP verschenen ook de resultaten van een Amerikaans onderzoek.² De Amerikanen deden een jaarlijkse screening met PSA gedurende 6 jaar (afkapwaarde 4.0 ng/ml) en rectaal toucher gedurende 4 jaar. Dit onderzoek telde 76793 deelnemers en zij waren tussen de 55 en 75 jaar oud. Deze mannen werden gerandomiseerd in een groep die programmatische screening kreeg aangeboden en in een groep waarbij dat niet het geval was. Na een follow-up van 7 jaar bleek het aantal mannen bij wie prostaat­kanker was vastgesteld in de screenings­groep 2820 te zijn, in de controlegroep 2322 (een toename van 22%). Het aantal mannen dat aan prostaat­kanker overleed, was in de screenings­groep 50 versus 44 in de controlegroep (een toename van 13%, maar niet significant). Problemen in dit onderzoek maken echter dat we de resultaten enigszins moeten nuanceren. Meer dan 40% van de mannen was al eens getest op PSA voor de aanvang van het onderzoek en ongeveer de helft van de mannen in de controlegroep onderging gedurende het onderzoek minstens eenmaal een PSA-test. De follow-up is bovendien aan de (te) korte kant.

Is de discussie nu beslecht?

De resultaten van het ERSCP-onderzoek betekenen een mijlpaal. Voor het eerst is aangetoond, en in maat en getal onderbouwd, dat screening de sterfte aan prostaat­kanker kan verminderen. De negatieve resultaten van het Amerikaanse onderzoek doen daar niets aan af. Maar daarmee is het pleit bij lange na nog niet beslecht.

Het probleem van de matige specificiteit van PSA-bepaling is nog wel overkomelijk, vooral omdat prostaat­carcinoom onder oudere mannen zo vaak voorkomt. Het percentage fout-positieven bij

Auteursgegevens

AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Postbus 2266, 1100 DD Amsterdam: Van Weert HCPM, huisarts en UHD. NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Postbus 2131, 3502 GE Utrecht: Wiersma T, huisarts -filosoof en teamleider richtlijnontwikkeling.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Correspondentie: h.vanweert@nhg.org

eerste screening is weliswaar aanzienlijk (drie van de vier mannen met een verhoogde PSA-waarde heeft bij biopsie geen kanker), maar blijft daardoor behapbaar.

Veel bezwaarlijker is dat een fors aantal mannen door screening met de diagnose prostaatkarcinoom wordt belast. Niet alleen die wetenschap, maar ook de daaropvolgende behandeling leidt gemakkelijk tot een mindere levenskwaliteit.³ Door de screening worden de prostaattumoren eerder en in een, gemiddeld genomen, minder agressief stadium ontdekt. Bij een deel daarvan is het de vraag of de mannen er ooit last van zouden hebben gekregen. De geringe sterfte aan prostaatkanker doet vermoeden van niet. Maar wel onderging bijna de helft van de mannen met een tumor in stadium II (en dat was veruit de grootste groep) een prostatectomie; de anderen werden bestraald en kregen hormonale therapie. Screening leidt dan tot extra behandelingen met onaangename bijwerkingen. Zelfs als men na verdere analyse een zogenaamde indolente prostaattumor vaststelt, is het kwaad al geschied en blijven de getroffen mannen onder controle met periodieke PSA-bepalingen en biopten, met alle onzekerheid van dien.

Ook het feit dat de vermindering van prostaatkankersterfte geen reductie van de totale sterfte met zich meebrengt, vraagt in dit verband om een nadere analyse. Gaat de winst op het gebied van prostaatkanker wellicht in rook op door 'concurrerende' sterfte? De mannen overlijden met, en niet aan prostaatkanker. Een langer durende follow-up in het ERSPEC-onderzoek kan hierover in de toekomst mogelijk uitsluitsel geven, omdat een langere follow-up mogelijk een groter aantal mannen identificeert dat winst haalt uit een behandeling.^{4,5}

Tot slot vraagt ook de kosteneffectiviteit van het screeningspro-

gramma om nadere analyse, vooral omdat het behoorlijke aantal extra ontdekte prostaattumoren aanzienlijke kosten genereert.

Wat nu?

Grootschalig bevolkingsonderzoek op prostaatkanker door middel van een PSA-bepaling is voorsnog niet geïndiceerd, zoals de auteurs ook zelf terecht opmerken. Dat geldt mutatis mutandis voor opportunistische screening bij oudere mannen zonder klachten. Huisartsen hoeven het bestaande terughoudende screeningsbeleid niet aan te passen. We kunnen de beloofde verdere analyses eerst rustig afwachten.

Het NHG-Standpunt over prostaatkankerscreening staat op de NHG-site.⁶ Meer informatie vindt u op de sites van de Nederlandse Vereniging voor Urologie⁷ en Kies beter.⁸

Literatuur

- 1 Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V et al. ERSPEC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-8.
- 2 Andriole GL, Crawford DE, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 3 Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347:790-6.
- 4 Ter Riet G, Kessels A, Bachmann L. Herhaalde borstkankerscreening vermindert sterfte wel. *Huisarts Wet* 2009;45;312-3.
- 5 Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291:2713-9.
- 6 Nederlands Huisartsen Genootschap, www.nhg.org/standpunten.
- 7 Nederlandse Vereniging voor Urologie, www.nvu.nl.
- 8 Kies beter, www.kiesbeter.nl.



Foto: Shutterstock/Tomasz Bidermann