

**Redactiecommissie**

F.J. Meijman, arts, voorzitter  
M. Hugenholtz, arts  
Prof. dr. B. Meyboom-de Jong  
J.W.M. Muris, arts  
W.A. van Veen, arts  
Prof. dr. C. van Weel  
Prof. dr. J. De Maeseneer, adv.

**Eindredactie**

Drs. E.A. Hofmans/Meditekst  
Postbus 49, 8200 AA Lelystad  
Telefoon 03200 - 41 891

**Redactiesecretariaat**

Mevrouw C. Bakker-Bosman  
Lomanlaan 103,  
3526 XD Utrecht  
Postbus 3176, 3502 GD Utrecht  
Telefoon 030 - 881 700  
Fax 030 - 870 668

**Nederlands Huisartsen  
Genootschap**

Lomanlaan 103,  
3526 XD Utrecht  
Postbus 3231, 3502 GD Utrecht  
Telefoon 030 - 881 700  
Fax 030 - 870 668

**Uitgeverij/advertentie-  
exploitatie**

Bohn Stafleu Van Loghum bv,  
Postbus 246, 3990 GA Houten  
Telefoon 03403 - 95 763  
Advertenties behoeven de goed-  
keuring van de redactiecommissie.  
Inzenden aan de uitgeverij.

**Abonnementen**

Intermedia bv, Postbus 4,  
2400 MA Alphen a/d Rijn  
Telefoon 01720 - 66 811  
Binnenland NLG 145,25 per jaar.  
België BEF 3.341 per jaar.  
Overig buitenland NLG 212,-  
per jaar.  
Studenten NLG 83,65 per jaar.  
Losse nummers NLG 15,75.  
Huisarts en Wetenschap ver-  
schijnt 13 x per jaar.  
Opzeggingen dienen ten minste  
twee maanden voor de aanvang  
van een kalenderjaar te worden  
gericht aan Intermedia bv.

**Adreswijzigingen**

NHG-leden aan het NHG-  
bureau; overige abonnees aan  
Intermedia bv.

**Druk**

Verweij bv, Mijdrecht.



Lid van de  
Nederlandse  
Organisatie van  
Tijdschrift-  
Uitgevers NOTU.

ISSN 0018-7070

# Screening op prostaatkanker na vasectomie?

Medio februari verschenen in de pers tegenstrijdige berichten over de noodzaak van screening op prostaatkanker voor gesteriliseerde mannen. De Nederlandse Vereniging voor Urologie adviseerde een jaarlijks onderzoek, bestaande uit een rectaal toucher en een bepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA)-gehalte in het serum. Als doelgroepen werden genoemd: mannen die langer dan 20 jaar geleden vasectomie hadden ondergaan, en mannen die ouder waren dan 40 jaar ten tijde van de ingreep. Het Nederlands Huisartsen Genootschap wees het advies af als voorbarig en nodeloos onrust-verwekkend. De aanleiding tot het screeningsadvies werd gevormd door twee gelijktijdig gepubliceerde artikelen waarin een verband tussen vasectomie en prostaatkanker wordt gesuggereerd.<sup>1,2</sup>

Aan deze zaak zijn verschillende aspecten te onderscheiden die nadere aandacht verdienen. Op een drietal epidemiologische aspecten die huisartsen raken in hun praktijkvoering, wordt hier nader ingegaan: het potentiële belang van de problematiek voor de volksgezondheid, het verband tussen vasectomie en prostaatkanker, en de vraag naar mogelijkheden en nut van screening op prostaatkanker.

## Potentieel belang

Zoals bekend is prostaatkanker in Nederland na longkanker de belangrijkste vorm van kanker onder mannen. Jaarlijks worden ruim 4100 nieuwe patiënten met prostaatkanker geregistreerd, en overlijden ongeveer 2100 mannen aan deze ziekte.<sup>3,4</sup> Alleen al door demografische factoren zullen de absolute cijfers voor incidentie en sterfte nog verder toenemen.

Over het aantal vasectomieën ter sterilisatie zijn alleen gegevens beschikbaar uit het landelijke netwerk van huisartsenpeilstations. Op basis daarvan is berekend dat in de periode 1972-1991 landelijk ten minste 701.500 vasectomieën zijn verricht.<sup>5</sup> Omdat deze ingreep ook al plaatshad voordat de registratie begon, kan worden aangenomen dat ongeveer 10 procent van alle mannen gesteriliseerd is.

Aangezien dus zowel prostaatkanker als sterilisaties vaak voorkomen, zou een oorzakelijk verband belangrijke gevolgen kunnen hebben. Onderzoekresultaten op dit terrein verdienen dan ook serieuze aandacht, juist ook van huisartsen, gezien hun taken ten

**Van Veen WA. Screening op prostaatkanker na vasectomie? [Commentaar]. Huisarts Wet 1993; 36(5): 165-7.**

aanzien van zowel vroege diagnostiek als anticonceptie.

## Vasectomie en prostaatkanker

Bij het ontbreken van gerandomiseerde experimenten is het bijzonder moeilijk te beoordelen of een statistische samenhang inderdaad berust op een oorzaak-gevolg relatie. Het is verleidelijk af te gaan op de meest recente onderzoeksresultaten en de reputatie van de onderzoeksgroep. Om tot een evenwichtig oordeel te kunnen komen, dient al het beschikbare onderzoeksmateriaal te worden gewogen. Voor een dergelijke weging zijn algemeen erkende criteria beschikbaar, zoals de consistentie van de onderzochte samenhang onder verschillende omstandigheden, een vastgestelde biologische gradiënt en de biologische plausibiliteit van de associatie.

Voor de relatie vasectomie-prostaatkanker kan het volgende beeld worden geschetst. Er zijn tot dusver elf onderzoeken verricht, vijf patiënt-controle onderzoeken en zes cohortstudies (waarvan er één een (te) korte follow-up heeft).<sup>1,2,6-9</sup> Vier patiënt-controle onderzoeken en twee cohortstudies suggereren een positieve samenhang tussen het hebben ondergaan van een vasectomie en het optreden van prostaatkanker, met name na een tijdsverloop van 20 jaar. In de vijf andere studies kon géén verband worden aangetoond. De bevindingen zijn dus niet bijzonder consistent.

Een toename van het risico op prostaatkanker naarmate meer tijd verlopen is na de vasectomie, wijst op een biologische connectie. Een dergelijke toename is echter slechts viermaal vastgesteld. Bovendien is er op dit moment geen geaccepteerde biologische verklaring voor een verband tussen vasectomie en prostaatkanker.

Een ander belangrijk criterium voor de oorzakelijkheid van een verband is de sterkte van dat verband. Met relatieve risico's in de orde van 1,6 voor 'ooit' vasectomie hebben ondergaan, en waarden van 1,8 à 2,2 bij een tijdsverloop van 20 jaar of langer na de vasectomie, moet worden gesproken van een zwakke associatie. Hierbij moet worden be-

dacht dat het steeds gaat om observationeel onderzoek, en dat geen enkel onderzoek speciaal is opgezet om het verband tussen vasectomie en prostaatkanker te onderzoeken. De analyses zijn verricht in het kader van andere studies, of met surveillance-systemen waarbij systematisch alle mogelijke associaties worden nagegaan tussen allerlei kenmerken en ziekten.

De positieve bevindingen lijken niet aan toeval toegeschreven te mogen worden, maar er moet terdege rekening gehouden worden met vertekening en confounding. Zo zijn veel studies bijzonder gevoelig voor foutieve classificatie van het verdachte kenmerk 'vasectomie ter sterilisatie': de aantallen patiënten met prostaatkanker én vasectomie zijn vaak laag, en in tien van de twaalf studies is ten aanzien van vasectomie volstaan met de antwoorden op vragenlijsten, zonder dat validering met behulp van medische documenten heeft plaatsgehad.

In een aantal onderzoeken zijn allerlei potentiële oorzaken van vertekening zo goed mogelijk uitgesloten. Onbekende factoren zijn uiteraard niet uit te sluiten. Helaas is er bitter weinig bekend over de oorzaken en risicofactoren van prostaatkanker. Daardoor kan in observationeel onderzoek onmogelijk gegarandeerd worden dat onderzoeksgroep en controlegroep goed vergelijkbaar zijn. Een belangrijke aanwijzing voor een verschil in kenmerken tussen beiden groepen is de opmerkelijke bevinding van een veel (15 tot 35 procent) lagere sterfte van gesteriliseerde mannen.<sup>9 10</sup> Deze mannen vormen kennelijk een selecte groep, en het is dan ook niet uit te sluiten dat een of meer onbekende kenmerken van gesteriliseerde mannen het risico op prostaatkanker verhogen.

Al met al zijn er wel aanwijzingen voor een mogelijke relatie, en deze vergen zeker nadere bestudering. Maar er is voornamelijk geen sprake van een overtuigend aangevoerd verband, dat ook biologisch plausibel zou zijn. Zoals de onderzoekers ook zelf erkennen, zijn de positieve bevindingen wel suggestief, maar nog niet bewijzend. Nader onderzoek in goed opgezette studies is dan ook geboden. Het zou niet de eerste keer zijn dat een toevallig gesignaleerde statistische samenhang tot loos alarm leidde. Gedacht kan worden aan het vermeende verband tussen reserpinegebruik en borstkanker.<sup>8</sup> Dichter bij het onderwerp staat het voorbeeld van de versnelde atherosclerose na vasectomie bij apen. Deze uitkomst kon niet worden gerepliceerd in dierexperimenteel onderzoek, en evenmin worden aangetoond in epidemiologisch onderzoek.<sup>6</sup>

## Screening

Screening maakt slechts bij uitzondering de belofte waar dat de betrokken populatie daarmee beter af is dan met de gebruikelijke zorgverlening naar aanleiding van klachten en symptomen. Gunstige effecten, bij voorkeur aange-

toond in termen van sterftevermindering in gerandomiseerd interventie-onderzoek, dienen de altijd aanwezige negatieve effecten van screening ruimschoots te overtreffen. Noodzakelijke – maar op zichzelf nog niet voldoende – voorwaarden voor zinvolle screening zijn onder meer het beschikken over een geschikte screeningstest, het vaststellen van de ziekte in een vroeger stadium, en een gunstige beïnvloeding van het natuurlijk verloop.

De testeigenschappen van het rectaal toucher als screeningsmethode ter vroege opsporing van prostaatkanker stellen ernstig teleur.<sup>11</sup> Dit geldt ook voor de resultaten op langere termijn bij jaarlijkse screening. Twee recente screeningsonderzoeken laten zien dat zowel de stadiumverdeling als de vijf- en tien-jaarsoverlevingskansen bij prostaatcarcinomen die zijn ontdekt bij de vervolgronden, zelfs veel ongunstiger zijn dan bij de eerste ronde.<sup>12</sup>

Van de nieuwere screeningsmethoden heeft de bepaling van het zure-fosfatasegehalte in het serum nauwelijks toegevoegde waarde.<sup>11</sup> De PSA-bepaling, die al een gevestigde plaats heeft bij de diagnostiek, stadiëring en follow-up van prostaatkanker, heeft mogelijk wel toekomst als screeningsmethode.<sup>13-17</sup> Gebruikt als initiële screeningstest, of direct in combinatie met rectaal toucher, kunnen met de PSA-test 1,3 tot 2 maal zoveel prostaatcarcinomen worden opgespoord als met een rectaal toucher alleen.<sup>13 14 17</sup> Daarmee is nog niet gezegd dat de sensitiviteit van de PSA-test voldoet.

Prostaatcarcinomen vastgesteld in (poli)klinische populaties, geven in 21 tot 43 procent van de gevallen normale PSA-waarden.<sup>13 14</sup> Dit percentage zal nog hoger zijn bij vroege stadia van prostaatkanker. Betrouwbare schattingen van de sensitiviteit bij asymptomatische populaties zijn niet bekend.

Ook de specificiteit van de PSA-test schiet zeer te kort, mede doordat ook benigne prostaathypertrofie vaak (in circa 25 procent van de gevallen) leidt tot verhoogde PSA-waarden.<sup>13</sup> Bij toepassing als initiële screeningsmethode geeft de PSA-test, alleen of in combinatie met een rectaal toucher, vaak verhoogde waarden, leidend tot hoge verwijscijfers (8 à 14 procent voor mannen van 50 à 55 jaar of ouder) en lage voorspellende waarden (10 à 25 procent).<sup>14 15 17</sup>

Er wordt veel onderzoek verricht ter verbetering van de testeigenschappen. Zo wordt de bruikbaarheid nagegaan van een bepaalde maat voor de jaarlijkse toename van het PSA-gehalte, en van de zogenaamde PSA-dichtheid (het quotiënt van het PSA-gehalte en het echografisch bepaalde volume van de prostaat).<sup>13</sup> Transrectale echografie van de prostaat wordt om verschillende redenen niet bruikbaar geacht als initiële screeningsmethode.<sup>13</sup>

Duidelijk is dat er belangrijke ontwikkelingen zijn op het terrein van de screeningsmethodiek. Maar even duidelijk

is dat de testeigenschappen nog niet voldoen aan de eisen van een bruikbare screeningsmethode. Verder zijn er, ook nu nog, brandende vragen over het natuurlijk verloop van de vroege stadia van prostaatkanker, de beïnvloeding daarvan door radicale behandeling, en de aanzienlijke kans op overbehandeling.<sup>11-16</sup> Gerandomiseerde interventiestudies op dit terrein ontbreken, maar zijn aangekondigd.<sup>16-18</sup> Aanbevolen wordt dergelijke studies in te bouwen in een experimenteel bevolkingsonderzoek.<sup>16</sup>

Zolang niet aangetoond is dat screening uiteindelijk de sterfte en morbiditeit aan prostaatkanker gunstig beïnvloedt, dient screening buiten het kader van wetenschappelijk onderzoek te worden ontraden. Hierover is, althans in theorie, een hoge mate van consensus.<sup>13-16</sup> Vermeden moet worden dat deze consensus in de praktijk met voeten getreden wordt door screening 'via de achterdeur' toe te laten. Ook voor gesteriliseerde mannen is het nut van screening (nog) niet aangetoond. Deze vorm van screening bevindt zich in een *situs transversus* ten aanzien van 'de trechter van Dunning'. Zij voldoet aan geen van de gestelde criteria: noodzaak, aangetoonde werkzaamheid en doelmatigheid.

## Luisteren en uitleg

Iedere huisarts weet dat een verwijzing of diagnostische verrichting lang niet altijd een adequaat antwoord is op ongerustheid van patiënten. Luisteren en uitleg zijn meer ter zake. Zolang een verband tussen sterilisatie en prostaatkanker niet plausibel is en niet overtuigend is aangetoond, is er onvoldoende rechtvaardiging voor verandering in het beleid bij de advisering ten aanzien van vasectomie. De bekende voordelen van vasectomie wegen zwaarder dan mogelijke, maar nog allerm minst vaststaande risico's.

Het vermeende verband tussen vasectomie en hart- en vaatziekten heeft er in de Verenigde Staten toe bijgedragen dat de vrouw/man-ratio voor sterilisatie aanzienlijk toenam.<sup>6</sup> Een dergelijk effect is hier niet beschreven. Voor zover bekend is Nederland het enige land waar duidelijk meer mannen dan vrouwen zich laten steriliseren.<sup>5</sup> Dit onderstreept het belang dat hier te lande wordt gehecht aan vasectomie. Het zou dan ook zeer te betreuren zijn indien vasectomie onnodig in diskrediet geraakt.

Gevasectomeerde mannen die zich ongerust maken, verdienen een luisterend oor en een evenwichtige uitleg. Ambivalentie is geen goede basis voor praktische adviezen. De vaststelling dat invoering van screening via de achterdeur ongewenst is en wetenschappelijk ongegrond,<sup>16-19</sup> verdraagt zich niet met een advies tot screening.

Screening op prostaatkanker na vasectomie – al dan niet ter geruststelling – is epidemiologisch niet onderbouwd, medisch-besliskundig onjuist (voor het uitsluiten van pa-

thologie zijn tests met een zeer hoge sensitiviteit vereist) en huisartsgeneeskundig niet adequaat.

W.A. van Veen

- 1 Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 873-7.
- 2 Giovannucci E, Tosteson TC, Speizer FE, et al. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993; 269: 878-82.
- 3 Netherlands cancer registry. Incidence of cancer in the Netherlands, 1989. Utrecht: LOK, 1992.
- 4 Anoniem. Overledenen naar doodsoorzaak, 1991. Serie A1. Voorburg: CBS, 1992.
- 5 Anoniem. Continue morbiditeitsregistratie peilstations Nederland, 1991. Utrecht: Nivel, 1992.
- 6 Howards SS, Peterson HB. Vasectomy and prostate cancer: chance, bias, or a causal relationship? *JAMA* 1993; 269: 913-4.
- 7 DerSimonian R, Clemens J, Spirtas R, Perlman J. Vasectomy and prostate cancer risk: methodological review of the evidence. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 162-72.
- 8 Guess HA. Invited commentary: vasectomy and prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 1062-4.
- 9 Massey FJ, Bernstein GS, O'Fallon WM, et al. Vasectomy and health: results from a large cohort study. *JAMA* 1984; 252: 1023-9.
- 10 Giovannucci E, Tosteson TD, Speizer FE, et al. A long-term study of mortality in men who have undergone vasectomy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1392-8.
- 11 Van Veen WA. Over de wenselijkheid van screening op prostaatkanker. *Huisarts Wet* 1986; 29(suppl 10): 6-9.
- 12 Gerber GS, Thompson JM, Thisted R, Chodak GW. Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA* 1993; 269: 61-4.
- 13 Cupp MR, Oesterling JE. Prostate-specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography: their roles in diagnosing early prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 297-306.
- 14 Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1156-61.
- 15 Chadwick DJ, Kemple T, Astley JP, et al. Pilotstudy of screening for prostate cancer in general practice. *Lancet* 1991; 338: 613-6.
- 16 Schröder FH, Boyle P. Screening for prostate cancer: necessity or nonsense? *Eur J Cancer* 1993; 29 A: 656-61.
- 17 Babaian RJ, Mettlin C, Kane R, et al. The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society national prostate cancer detection project. *Cancer* 1992; 69: 1195-200.
- 18 Lange PH. The next era for prostate cancer: controlled clinical trials. *JAMA* 1993; 269: 95-6.
- 19 Schröder FH, Damhuis RAM. Vasectomie en prostaatkanker; toelichting en praktische adviezen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137: 485-6. ■