

Toegenomen incidentie van prostaatkanker: epidemie of schijneffect?

PIET POST

Inleiding

Was prostaatkanker in de jaren zeventig nog relatief zeldzaam, thans wordt in de gemiddelde huisartspraktijk eens per jaar een nieuwe patiënt met prostaatkanker aangetroffen. Daarnaast overlijdt in iedere praktijk ongeveer eens in de twee jaar een patiënt aan prostaatkanker. Met in Nederland ruim 6500 nieuwe gevallen en bijna 2500 sterfgevallen per jaar is prostaatkanker na longkanker dan ook de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen.¹

De meest voor de hand liggende verklaring voor deze toename is de vergrijzing van de bevolking. Prostaatkanker komt immers hoofdzakelijk boven het 50e levensjaar voor en neemt verder in frequentie toe met het toenemen van de leeftijd.

Om na te gaan of de frequentie van prostaatkanker toeneemt los van de vergrijzing, dient men de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie te berekenen. Wanneer de toename volledig voor rekening van de vergrijzing zou komen, zou deze gestandaardiseerde incidentie, in tegenstelling tot het absolute aantal nieuwe gevallen, niet zijn toegenomen. Dit blijkt niet het geval. Zo nam de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie in Zuidoost-Nederland toe van 37 per 100.000 in 1975 tot 55 per 100.000 in 1989.² In de jaren negentig steeg de incidentie explosief naar 80 per 100.000 in 1995. Betekent dit nu dat de mannelijke bevolking in toenemende mate blootstaat aan (nog onbekende) risicofactoren voor prostaatkanker?

Een verhoogd risico op prostaatkanker is een mogelijke maar zeker niet de enige verklaring voor de toename. Ongeveer 30 procent van de mannen van 50 jaar en ouder blijkt namelijk bij autopsie een latente vorm van prostaatkanker te hebben, zonder dat bij hun leven hierop enige verdenking bestond.³ Een bekende hypothese is dat de incidentie van prostaatkanker is toegenomen, doordat sinds 1970 een groter deel van deze latente tumoren wordt ontdekt. Dat lijkt niet onaannemelijk, omdat de urologische methoden de afgelopen decennia sterk zijn verbeterd. Zo werden

Samenvatting

Post PN. Toegenomen incidentie van prostaatkanker: epidemie of schijneffect? Huisarts Wet 2000;43(13): 570-3.

Prostaatkanker wordt tegenwoordig steeds vaker bij oudere mannen gediagnosticeerd. De vraag is in hoeverre vergrijzing en verbeterde opsporingstechnieken hierbij een rol spelen. Tussen 1970 en 1990 nam de voor leeftijd gestandaardiseerde incidentie van prostaatkanker in Zuidoost-Nederland toe met 50%. Verbeterde detectie speelde een beperkte rol, aangezien slechts een derde deel van de incidentie toevallig ontdekte tumoren betrof. De prognose is in deze periode niet verbeterd. Tussen 1990 en 1995 werd een (tijdelijke) stijging in de incidentie met nog eens 50% gezien. Deze toename is een schijneffect dat verklaard kan worden door de vervroeging van de diagnose met 5-10 jaar door het gebruik van PSA-tests. Vooralsnog zijn er meer argumenten tegen dan voor screening op prostaatkanker, met name als gevolg van onzekerheden over de behandeling. In de huisartspraktijk dient men terughoudend te zijn bij het aanvragen van PSA-tests.

dr. P.N. Post, arts-epidemioloog, afdeling Medische Besliskunde, Leids Universitair Medisch Centrum K6R, Postbus 9600, 2300 RC Leiden;
e-mail: PietNpost@hetnet.nl
De auteur was ten tijde van het promotie-onderzoek werkzaam bij het Integraal Kankercentrum Zuid te Eindhoven en het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek, Erasmus Universiteit Rotterdam.

mannen met prostaatklaarten ten gevolge van benigne prostaathyperplasie in toenemende mate behandeld met transurethrale resectie van prostaatklierweefsel.⁴ Pathologisch-anatomisch onderzoek van het weggenomen weefsel levert in circa 15 procent van de gevallen onverwacht de diagnose prostaatkanker op.

De invoering van de 'prostaat-specifiek antigeen'-bepaling (PSA) speelt mogelijk ook een rol, doordat een verhoogd PSA-gehalte veelal leidt tot transrectale echografie en 'random biopsieën'. Een verhoogd PSA gaat gemiddeld 5-10 jaar vooraf aan de klinische diagnose prostaatkanker.⁵ De vraagstelling van dit artikel luidt:

- Is er werkelijk sprake van een toename in de incidentie van prostaatkanker of berust de stijging slechts op verbeterde detectiemethoden?
- Welke consequenties heeft het antwoord op deze vraag voor de wenselijkheid van vroege opsporing en screening?

Bronnen

Voor de beantwoording van de eerste vraagstelling is vooral gebruik gemaakt van de kankerregistratie van het Integraal Kankercentrum Zuid te Eindhoven, de enige kankerregistratie in Nederland die zonder onderbreking sinds 1955 bestaat. Hiermee kon niet alleen de omvang van de toename in de incidentie worden vastgesteld, maar ook de aard van deze toename. Omdat toegenomen diagnostiek van latente (dus niet-dodelijke) tumoren zou moeten leiden tot een sterke verbetering van de prognose, werden ook trends in de prognose onderzocht.

Daarnaast werd de landelijk geregistreerde sterfte ten gevolge van prostaatkanker geraadpleegd.

Incidentie en sterfte in Zuidoost-Nederland

De incidentie nam in Zuidoost-Nederland tussen 1971 en 1989 met circa 50 procent toe. Ongeveer een derde van alle nieuwe gevallen van prostaatkanker tussen 1980 en 1989 betrof toevallig bij transurethrale resectie ontdekte tumoren; de rest bestond uit palpabele, maar voor een kleiner deel ook ten tijde van de diagnose reeds gemetastaseerde tumoren. De verdeling naar differentiatiegraad liet een vergelijkbaar

beeld zien: het merendeel was goed of matig gedifferentieerd en een kleiner deel was slecht gedifferentieerd.

De toename in incidentie bleek het grootst bij mannen onder de 65 jaar. Na de introductie van de PSA-test (tussen 1990 en 1993) steeg de incidentie zeer sterk tot 80 per 100.000 in 1995. Deze toename betrof (vooral na 1992) bijna uitsluitend goed of matig gedifferentieerde lokale tumoren.

De overlevingskansen van patiënten met prostaatkanker zijn tussen 1971 en 1989 tegen de verwachting in nauwelijks verbeterd. De prognose verslechterde zelfs iets voor patiënten onder de 60 jaar, juist de leeftijdsgroep met de grootste stijging in incidentie. In Zuidoost-Nederland nam de sterfte toe van 22 per 100.000 in 1971 tot 32 per 100.000 in 1995. Deze toename deed zich vóór 1990 met name in de jongere leeftijdscategorieën (55-74 jaar) voor, maar na 1990 hoofdzakelijk bij mannen boven de 75 jaar.

Toegenomen incidentie of slechts verbeterde detectie?

Er is dus wel degelijk sprake van een reële toename in de incidentie. Dat geldt echter alleen voor de toename in de incidentie vóór 1990 (dus vóór de introductie van PSA-bepalingen). Tussen 1971 en 1989 werd een toename in de incidentie waargenomen: ongeveer een derde betrof bij toeval tijdens transurethrale resectie ontdekte tumoren, en niet-gemetastaseerde maar wel palpabele tumoren namen eveneens ongeveer een derde van de stijging voor hun rekening. Wanneer een belangrijk deel van de toename in incidentie was veroorzaakt door toegenomen diagnostiek van latente tumoren, zou de prognose echter sterk zijn verbeterd. Het is immers onwaarschijnlijk dat patiënten met latente tumoren zijn overleden aan prostaatkanker. Hun overlevingskansen zouden derhalve vergelijkbaar moeten zijn met die van mannen in de algemene bevolking, hetgeen niet het geval was. Tot en met 1995 nam de sterfte aan prostaatkanker toe.

Wat is bekend?

- De incidentie van prostaatkanker is de afgelopen decennia toegenomen.
- Bij autopsie van oudere mannen wordt bij ongeveer 30 procent latente prostaatkanker aangetroffen.

Wat is nieuw?

- De toename van de incidentie van prostaatkanker vóór 1990 is reëel – dus niet een effect van meer opgespoorde latente tumoren.
- De toename van de incidentie van prostaatkanker ná 1990 (introductie PSA-bepalingen) is schijn – dus wél een gevolg van vervroeging van de diagnosestelling.

Situatie elders

Hoe verhouden zich deze uitkomsten tot de gegevens uit andere landen?

De literatuur geeft geen eenduidig beeld. Zo was er in de Verenigde Staten⁴ en Zweden⁶ wel een belangrijke toename in laaggradige en/of lokale tumoren vóór de introductie van PSA-tests. Met name in Zweden verbeterden de overlevingskansen in de periode tussen 1960 en 1980 sterk,⁷ hetgeen vervroegde diagnostiek of toegenomen diagnostiek van latente tumoren suggereert. In Noorwegen nam de incidentie van meer agressieve vormen van prostaatkanker ook toe.⁸ Uit het Eurocare-onderzoek (een groot internationaal onderzoek naar de prognose van patiënten met kanker in Europa) bleek dat de prognose tussen 1978 en 1989 slechts licht was verbeterd.⁹ In dit onderzoek was de prognose voor patiënten onder de 55 jaar zelfs iets slechter.

Diagnostiek van latente tumoren kwam

derhalve over het geheel genomen vrij beperkt voor en varieerde per land. Met name in de Verenigde Staten werd prostaatkanker ook in deze periode in een vroegere fase aan het licht gebracht. In de meeste Europese landen nam de sterfte aan prostaatkanker op vergelijkbare wijze toe.¹⁰ Behalve vervroegde diagnostiek en verbeterde diagnostiek zijn er derhalve veel argumenten om een toegenomen risico op prostaatkanker te veronderstellen. Het is echter volstrekt onduidelijk welke risicofactor hiervoor verantwoordelijk zou zijn. Mannen zouden de afgelopen decennia in toenemende mate hebben blootgestaan aan deze kandidaat-risicofactor, in het bijzonder mannen geboren tussen 1925 en 1934.

Incidentie na de invoering van de PSA-test

Hoewel screening op prostaatkanker met behulp van de PSA-test allerm minst wordt gepropageerd, wordt deze test sinds 1990 in toenemende mate gebruikt door zowel urologen als huisartsen. Aangezien detectie van prostaatkanker op basis van een PSA-test de diagnose met gemiddeld 5-10 jaar vervroegt, lijkt dit de recente toename te verklaren. Dit zou betekenen dat de toename van tijdelijke aard is en zal worden gevolgd door een daling.

Vanuit de Verenigde Staten, waar screening met PSA sinds 1990 wijdverspreid plaatsvindt, werd inderdaad al een daling in de incidentie gerapporteerd,¹¹ en aan de stijging in Nederland lijkt ook een eind te zijn gekomen.¹

Vroege opsporing en screening

Is vervroegde diagnostiek een effectieve methode om sterfte ten gevolge van prostaatkanker te voorkomen?

Door sommigen wordt de stijging in de proportie lokale tumoren wel geïnterpreteerd als een aanwijzing voor de effectiviteit van screening. De incidentie van gemetastaseerde prostaatkanker is in de jaren negentig echter ongeveer gelijk ge-

bleven, ondanks de sterke stijging van de incidentie van lokale prostaatkanker in Nederland. Of screening op prostaatkanker wenselijk is, wordt dan ook nagegaan in een groot Europees onderzoeksproject.¹² De resultaten van deze trial zullen echter nog jaren op zich laten wachten.

Nu reeds wordt een belangrijk deel van de diagnostische PSA-bepalingen aangevraagd door de huisarts. Volgens de NHG-standaard is het niet zinvol om bij mannen met bemoeilijkte mictie systematisch naar prostaatacarcinoom te zoeken, omdat bemoeilijkte mictie in de huisartspraktijk een zeer zwak verband met prostaatacarcinoom heeft.¹³ Recent formuleerde een werkgroep van huisartsen en urologen aanbevelingen voor transmurale zorg. Bij mannen met lichte mictieklachten, een negatieve familieanamnese en een bij palpatie niet-verdachte prostaat dient men geen PSA-test te verrichten. Dit wordt wel geadviseerd bij patiënten met ernstige klachten, omdat in dat geval de diagnose prostaatkanker consequenties heeft voor de behandeling.¹⁴

Voor mannen met een positieve familieanamnese gelden echter andere aanbevelingen, waarbij dit onderscheid niet wordt gemaakt.

Wenselijkheid van screening

In afwachting van de resultaten van bovengenoemde trial, kan men de wenselijkheid van screening toetsen aan de criteria van *Wilson & Jungner*.¹⁵

1 De aandoening waarop men screent moet een belangrijk gezondheidsprobleem zijn.

Prostaatkanker is met 6500 nieuwe gevallen per jaar de op een na meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. De aandoening is hiermee een belangrijk gezondheidsprobleem.

2 Er moet een algemeen aanvaarde behandeling zijn voor de patiënten bij wie men de ziekte ontdekt.

Er zijn twee gebruikelijke behandelingen voor prostaatkanker: radicale prostatectomie en curatieve radiotherapie. Of deze behandelingen algemeen aanvaard zijn,

Behandeling van lokale prostaatkanker

Uit verschillende observationele onderzoeken blijkt dat slechts een gering deel van de mannen met goed of matig gedifferentieerde tumoren aan prostaatkanker overlijdt. De tienjaars-overleving wordt geschat op 87 procent.¹⁷ Van goed gedifferentieerde tumoren is zelfs recent aangetoond dat deze geen effect hebben op de levensverwachting, zelfs niet na een observatieperiode van 15 jaar.¹⁶ Matig gedifferentieerde tumoren hebben wel de potentie om de levensverwachting te bekorten en dit geldt zeker voor slecht gedifferentieerde tumoren (tienjaarsoverleving ongeveer 34%).¹⁷ De twee voornaamste curatieve behandelingen zijn radicale prostatectomie en radiotherapie. Beide behandelingen worden qua effectiviteit ongeveer gelijkwaardig geacht. Weliswaar

liet een recent *population-based* onderzoek een groter effect van radicale prostatectomie zien,¹⁸ maar deze bevinding wordt niet ondersteund door gerandomiseerd onderzoek. Een 'guidelines panel' van de American Urological Association kwam een aantal jaren geleden slechts tot enkele voorzichtige aanbevelingen:

- bij een jongere patiënt (< 70 jaar) zonder comorbiditeit wordt radicale prostatectomie aanbevolen of radiotherapie als dat de voorkeur van de patiënt heeft;
- bij een jongere patiënt met comorbiditeit heeft radiotherapie de voorkeur;
- bij oudere mannen met een levensverwachting <10 jaar past een afwachtende benadering.¹⁹

Neveneffecten van behandeling

Wél zijn er grote verschillen in neveneffecten tussen de beschikbare behandelingen. Radicale prostatectomie leidt in 50-60 procent van de gevallen tot impotentie.²⁰ Bovendien leidt deze behandeling bij 20-30 procent van de behandelde mannen tot incontinentie voor urine. Impotentie komt minder vaak voor na radiotherapie (20-30%), maar incontinentie voor urine komt ook bij 10-20 procent voor en fecale incontinentie (hoewel meestal voorbijgaand) ook bij zo'n 20 procent.²¹

Een voor sommige patiënten belangrijk verschil is voorts het feit dat na radicale prostatectomie de prostaat in zijn geheel is weggenomen (mits de operatie radicaal was), terwijl na radiotherapie de angst kan blijven bestaan dat het proces terugkeert. Wat in een individueel geval de optimale behandeling is, kan daarom niet alleen worden gebaseerd op karakteristieken van de patiënt en zijn tumor, maar is ook afhankelijk van diens voorkeur in relatie tot de neveneffecten van de behandeling.

valt te betwisten, aangezien ze gepaard gaan met een aanzienlijke kans op incontinentie en impotentie (vooral radicale prostatectomie – zie kader)

3 De faciliteiten voor nadere diagnostiek en behandeling moeten beschikbaar zijn.

Dit zou in principe te realiseren moeten zijn, hoewel men de gevolgen van het opzetten van een screeningsprogramma voor het gezondheidszorgsysteem niet mag onderschatten.

4 Er moet een herkenbaar latent of vroeg-symptomatisch stadium zijn.

Bij vroege diagnostiek van prostaatkanker poogt men het carcinoom in een vroege fase op te sporen en dus niet het voorstadium van het carcinoom. Wel kan men

hiermee de tumor opsporen, voordat er symptomen optreden.

5 Er moet een geschikte test of onderzoeksmethode zijn.

De PSA-bepaling heeft een vrij hoge sensitiviteit, maar een lagere specificiteit. Een positieve PSA-test zal derhalve altijd gevolgd moeten worden door transrectale echografie en prostaatbiopsieën. Hiermee kan prostaatkanker vrij betrouwbaar worden vastgesteld.

Belangrijk is echter ook dat goed gedifferentieerde tumoren onderscheiden kunnen worden van matig of slecht gedifferentieerde tumoren.¹⁶ Uit prostaatbiopten is de differentiatiegraad vrij nauwkeurig vast te stellen. Problematischer is echter of

de genomen bipten (met een zeer geringe hoeveelheid weefsel) representatief zijn voor de tumor. Maar één gebied in de prostaat hoeft slecht gedifferentieerd weefsel te bevatten en de tumor zal het gedrag vertonen van een slecht gedifferentieerde tumor. Aan de kwaliteit van de test schort dus nogal het een en ander.

6 *De test moet acceptabel zijn voor de bevolking.*

De PSA-test is een eenvoudige test, die op weinig bezwaar zal stuiten. De vervolgtest, transrectale echografie inclusief transrectale biopsieën, is een stuk onaangenaam.

7 *Het natuurlijk beloop van de aandoening, inclusief de ontwikkeling van latente fase tot duidelijke ziekte, moet voldoende bekend zijn.*

Hier schort nogal wat aan. Vooral van de meest voorkomende groep, de matig gedifferentieerde tumoren, kan men het beloop slecht voorspellen.

8 *Er moet een algemeen aanvaarde strategie zijn ten aanzien van de vraag wie men als patiënt zal behandelen.*

Die is er niet. Moeten patiënten met goed gedifferentieerde tumoren wel of niet als patiënt beschouwd worden? Zij hebben immers eigenlijk geen agressieve behandeling nodig.

9 *De kosten die het vinden van de personen met de ziekte met zich meebrengen, inclusief die voor diagnostiek en behandeling, moeten economisch verantwoord zijn, in relatie tot de uitgaven van de gezondheidszorg in zijn totaliteit.*

Dit zal uitgerekend moeten worden. Waarschijnlijk zal de effectiviteit van screening groot moeten zijn, willen de kosten in verhouding staan tot de totale kosten van de gezondheidszorg.

10 *Behandeling van een ziekte in een vroeger stadium moet het beloop en de prognose van de ziekte gunstig beïnvloeden.*

Dit is onvoldoende aangetoond (*kader*).

Conclusie

Tussen 1971 en 1989 nam de incidentie van klinisch belangrijke prostaatkanker

met circa 50 procent toe. Toegenomen detectie van latente tumoren is in tegenpraak met de ongewijzigde overlevingskansen voor patiënten met prostaatkanker. Na de invoering van de PSA-test na 1990 werd een sterke stijging gezien van de incidentie van vrijwel uitsluitend laaggradige lokale tumoren. Dit valt te verklaren door vervroeging van de diagnose met 5-10 jaar en is derhalve van tijdelijke aard. De komende jaren zal de incidentie van prostaatkanker niet verder stijgen. Wel zal het absolute aantal patiënten met prostaatkanker toenemen als gevolg van de voortschrijdende vergrijzing; ook zal het aantal prevalentie gevallen blijven toenemen, door de stijging van de overlevingsduur als gevolg van de vervroegde diagnose (een schijneffect).

Voor screening of case-finding is voorts nog geen wetenschappelijke basis. Wanneer men de wenselijkheid van screening toetst aan de criteria van *Wilson & Jungner*, blijken er op tal van punten bezwaren te bestaan, in het bijzonder ten aanzien van de behandeling. Tenzij er gunstige resultaten uit lopend onderzoek worden gerapporteerd, dient screening daarom te worden afgewezen. Vroege opsporing in de huisartspraktijk door middel van de PSA-test is eveneens ongegrond.

Literatuur

- 1 Visser O, Coebergh JWW, Schouten LJ, Van Dijk JAAM. Incidence of cancer in The Netherlands, 1996. Utrecht: Vereniging voor Integrale Kankercentra, 2000.
- 2 Post PN. Incidence and survival of prostate cancer since 1970 [Dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1999.
- 3 Breslow N, Chan CE, Dhom G. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. *Int J Cancer* 1977;20:680-688.
- 4 Potosky AL, Kessler L, Gridley G, et al. Rise in prostatic cancer incidence associated with increased use of transurethral resection. *J Nat Cancer Inst* 1990;82:1624-8.
- 5 Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ. A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA* 1995;273:289-94.
- 6 Grönberg H, Bergh A, Damber JE, et al. Prostate cancer in northern Sweden. Incidence, survival and mortality in relation to tumour grade. *Acta Oncol* 1994;33:359-63.
- 7 Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, et al. Trend in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1216-21.
- 8 Harvei S, Tretli S, Langmark F. Cancer of the prostate in Norway 1957-1991. A descriptive study. *Eur J Cancer* 1996;32A:111-7.
- 9 Post PN, Damhuis RAM, Van der Meijden APM, et al. Variation in survival of patients with prostate cancer in Europe since 1978. *Eur J Cancer* 1999;34:2226-31.
- 10 La Vecchia C, Negri E, Levi F, et al. Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer* 1998;34:118-41.
- 11 Stephenson RA, Smart CP, Mineau GP, et al. The fall in incidence of prostatic carcinoma. On the down side of a Prostate Specific Antigen induced peak in incidence- data from the Utah Cancer Registry. *Cancer* 1995;77:1342-8.
- 12 Schröder FH, Damhuis RAM, Kirkels WJ, et al. European randomized study of screening for prostate cancer. The Rotterdam pilot studies. *Int J Cancer* 1996;65:145-51.
- 13 Klomp MLE, Gercama AJ, De Jonge-Wubben, et al. NHG-Standaard Beroepslijkt Mictie bij Oudere Mannen (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1997;40:114-24.
- 14 Klomp MLE, Rosmalen CHF, Romeijnders ACM, et al. Benigne prostaathyperplasie; aanbevelingen voor transmurale zorg. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2563-8.
- 15 Wilson JHG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO, 1968.
- 16 Albertsen PC, Hanley J, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55-74 years at diagnosis managed conservatively for localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:975-80.
- 17 Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Recent results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330:242.
- 18 Lu-Yao GL and Yao S-L. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997;349: 906-10.
- 19 Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, et al. Prostate cancer clinical guidelines panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1995;154:2144-8.
- 20 Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998;16:275-83.
- 21 Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Outcomes of external-beam radiation therapy for prostate cancer: a study of medicare beneficiaries in three surveillance, epidemiology, and end results areas. *J Clin Oncol* 1996;14:2258-65.