



Voorkomt prostaatkankerscreening met een prostaatspecifiek antigeen (PSA)-test overlijden door prostaatkanker?

Referentie

Roobol MJ, de Vos II, Månsson M, et al; ERSPC Investigators. European Study of Prostate Cancer Screening - 23-year follow-up. *N Engl J Med* 2025;393:1669-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2503223

Duiding

Jente Huysmans, student 3^{de} master geneeskunde, UGent, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent. Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is bij mannen tussen 55 en 69 jaar zonder prostaatkanker in de voorgeschiedenis het effect van een uitnodiging voor prostaatkankerscreening met de prostaatspecifiek antigeen (PSA)-test versus geen uitnodiging voor PSA-scherming op prostaatkankerspecifieke mortaliteit?

Achtergrond

Door een hogere levensverwachting verwacht men een verdubbeling van het aantal overlijdens door prostaatkanker tegen 2040 (1). In 1993 werd een Europese gerandomiseerde gecontroleerde studie opgezet om het effect van PSA-scherming op prostaatspecifieke mortaliteit te onderzoeken. In 2009 verschenen hiervan de eerste resultaten, die ook in Minerva besproken werden (2). Met een vierjaarlijkse uitnodiging voor prostaatspecifiek antigeen (PSA)-scherming bij mannen tussen 55 en 69 jaar zag men na een gemiddelde follow-up van 8 jaar een relatieve risicoreductie van overlijden door prostaatkanker van 20%. Deze winst werd echter overschaduwde door het grote aantal vals-positieven (negatieve biopsies) met risico van hematurie, hemospermie, koorts, pijn, urineretentie en prostatitis. Bovendien wezen we ook nog op de gevolgen van overdiagnostiek en overbehandeling (impotentie, incontinentie, intestinale klachten) die men niet in rekening bracht. We waren dan ook benieuwd naar de resultaten van deze studie na een follow-up van 23 jaar (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusie in de oorspronkelijke ERSPC-studie van 162 236 mannen uit 8 Europese landen (Zweden, Nederland, Italië, België, Spanje, Zwitserland, Finland en Frankrijk) met een leeftijd tussen 50 en 74 jaar (met een vooraf gedefinieerde kernleeftijdsgroep van 55 tot 69 jaar), die op het moment van inclusie nog geen diagnose van prostaatkanker hadden; de rekrutering vond plaats in de algemene bevolking via bevolkingsregisters; de mediane leeftijd bij randomisatie bedroeg 60 jaar (IQR 57-64 jaar).

Onderzoeksopzet

Observationele opvolgstudie na 23 jaar van een gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=72 888 mannen): mannen tussen 55 en 69 jaar kregen minimaal 2 en maximaal 8 uitnodigingen voor scherming met een interval van 4 jaar tussen twee

screeningsmomenten in de meeste centra (behalve om de 2 jaar in Zweden en Frankrijk en om de 7 jaar in België)

- controle (n=89 348 mannen): kregen geen uitnodiging voor PSA-screening
- de mediane follow-upduur bedroeg voor deze opvolgstudie 21 jaar (IQR 22-23) voor alle deelnemers en 23 jaar (IQR 22-23) voor deelnemers die de follow-up overleefden.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: prostaatankerspecifieke mortaliteit
- secundaire uitkomstmaat: incidentie van prostaatanker, gestratificeerd volgens de EAU (European Association of Urology)-risicoklassificatie op het moment van de diagnose.

Resultaten

- na een mediane follow-up van 23 jaar bedroeg de cumulatieve mortaliteit door prostaatanker 1,4% in de interventie- versus 1,6% in de controlegroep, wat neerkomt op een risk ratio (RR) van 0,87 (95% BI van 0,80 tot 0,95), een absolute risicoreductie (ARR) van 0,22% (95% BI van 0,10 tot 0,34) en een NNI (number needed to invite) van 456 (95% BI van 306 tot 943) mannen die uitgenodigd moeten worden voor PSA-screening om één overlijden door prostaatanker te vermijden
- na een mediane follow-up van 23 jaar bedroeg de cumulatieve incidentie van prostaatanker 14% in de interventie- versus 12% in de controlegroep, wat neerkomt op een risk ratio (RR) van 1,30 (95% BI van 1,26 tot 1,33) en een excessincidentie van 27 (95% BI van 23 tot 30) extra prostaatankers per 1 000 mannen
- gestratificeerd volgens de EAU-risicoklassificatie op het moment van de diagnose bedroeg de RR 2,14 (95% BI van 2,04 tot 2,25) voor laagrisicotumoren, RR 1,10 (95% BI van 1,04 tot 1,17) voor intermediair risicotumoren, RR 0,95 (95% BI van 0,89 tot 1,01) voor hoogrisicotumoren en RR 0,66 (95% BI van 0,60 tot 0,74) voor gemetastaseerde prostaatanker.

Besluit van de auteurs

Langetermijnopvolging bevestigt een behouden reductie van overlijdens door prostaatanker met PSA-screening, naast een verbeterde balans van winst en nadeel. Toekomstige screeningsstrategieën zouden risico-gebaseerd moeten zijn om overdiagnose te beperken én tegelijk de klinische voordelen te behouden.

Financiering van de studie

Gefinancierd door diverse overheden, universiteiten en Kankerinstututen van de verschillende Europese landen en giften van particulieren: lijst beschikbaar als appendix op de website.

Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen voor spreekbeurten (van Ipsen en Astellas Pharma); de 20 overige auteurs verklaren geen belangenvermenging te hebben.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

In elk centrum dat deelnam aan deze studie werden de patiënten correct gerandomiseerd, maar er waren wel verschillen in randomisatieprocedure. In de meeste centra gebeurde randomisatie na geïnformeerde toestemming van de deelnemers (volunteer-based efficacy design). Het alleen includeren van een groep die bereid was om zich te laten screenen, zoals personen die bewuster omgingen met gezondheid en een hogere sociaal-economische status hadden, kan tot selectiebias geleid hebben. In Zweden, Finland en Italië vond randomisatie plaats vóór geïnformeerde toestemming (population-based effectiveness design), wat een realistischer beeld geeft van de effectiviteit van screening in de volledige populatie. Daarnaast hanteerde Finland een afwijkende

randomisatieverhouding (ongeveer 1:1,5) door jaarlijks een vast aantal mannen aan de screeningsgroep toe te voegen. Los van deze verschillen in procedure konden er na randomisatie geen relevante verschillen in basiskkenmerken tussen de interventie- en de controlegroep vastgesteld worden. Gezien de aard van de interventie was blinding van deelnemers niet mogelijk. Onafhankelijke lokale onderzoekscomités die geblindeerd waren voor de groepsindeling en die volgens geijkte protocollen de doodsoorzaak evalueerden moesten de kans op detectiebias verkleinen. Maar zoals we in een eerdere duiding van deze studie aanhaalden kunnen we ons toch afvragen hoe specifiek men kan bepalen of iemand door prostaatkanker gestorven is (2). De mediane follow-up duur bedroeg 21 jaar (IQR 22-23) voor alle deelnemers en 23 jaar (IQR 22-23) voor deelnemers die de follow-up overleefden. Het is belangrijk dat de onderzoekers dit onderscheid maakten omdat overlijdens kort na de randomisatie de mediane follow-up verkorten. Doordat een deel van de populatie door vroegtijdige overlijdens onvoldoende lang kon opgevolgd worden om het effect van screening te kunnen zien, is het immers moeilijker om de impact van lead time bias op de gemeten mortaliteitsreductie correct te onderscheiden van echte winst door screening (4). De onderzoekers corrigeerden echter niet voor lead time bias. Maar, door prostaatkankersterfte als primaire uitkomstmaat te gebruiken in plaats van overleving vanaf de diagnose konden ze wel kunstmatige tijdsverlenging door lead time bias vermijden. Bij de follow-up gebeurde geen systematische opvolging van patiënten die emigreerden. Daardoor kan het zijn dat er gegevens ontbreken, alhoewel de emigratiegraad laag was en gelijk verdeeld was over beide studiegroepen. Voor de analyse gebruikte men terecht de intention-to-screengegevens, waardoor de voordelen van randomisatie (gelijke groepen) behouden bleven.

Beoordeling van de resultaten

Het effect van prostaatkankerscreening op mortaliteit is een zeer relevante onderzoeksvraag voor de huisartspraktijk, waar PSA-screening vaak overwogen wordt. Het gaat om een multicenter internationale studie met een brede representatie van verschillende Europese centra. De mediane leeftijd van de deelnemers voor randomisatie was echter verschillend omdat elk studiecentrum een eigen leeftijdsrange voor PSA-screening bepaalde. Deze varieerde van 50 tot 74 jaar. Elk deelnemend centrum includeerde wel dezelfde kerngroep van 55 tot 69 jaar. Daarnaast waren er ook verschillen in andere baseline patiëntkenmerken en baselinerisico van prostaatkanker tussen de centra. In alle centra werden de mannen uitgenodigd voor dezelfde PSA-test en ook de opvolging bij een afwijkend resultaat (transrectale echografie met biopsie) gebeurde op een vergelijkbare manier. De drempelwaardes voor PSA om verdere acties al dan niet uit te voeren waren wel verschillend en tussen de centra waren er ook verschillen in screeningsinterval (2 tot 7 jaar) en aantal screeningsrondes (2 tot 8). Al deze elementen illustreren dus een belangrijke klinische heterogeniteit van deze studie wat de externe validiteit van de resultaten beperkt. Deelnemers ontvingen slechts een uitnodiging tot screening. 83% onderging effectief minstens één PSA-screening (17% van de mannen dus niet) en er gebeurden gemiddeld 2 PSA-testen per man in de screeningsgroep. Afhankelijk van centrum tot centrum voerde men vaak ook een opportunistische screening uit in de controlegroep. Deze afwijkingen van de screeningsprocedure kunnen de resultaten vertekend hebben.

Toch zag men een relatieve risicoreductie van 13% in overlijden ten gevolge van prostaatkanker in het voordeel van de PSA-screeningstest. Bovendien was de absolute risicoreductie van 0,14% na een interval van 16 jaar toegenomen naar 0,22% op 23 jaar. Dat vertaalt zich in het feit dat er 456 mannen uitgenodigd moeten worden voor screening om één overlijden door prostaatkanker te vermijden, wat dus ook een verbetering is ten opzichte van de 16-jarige follow-up (NNI 628). Het voordeel op vlak van overlijden door prostaatkanker blijkt dus toe te nemen na een langere follow-up. Interessant is wel dat de auteurs ook subgroepanalyses per land uitvoerden en daaruit bleek dat er in België geen significant verschil was tussen de screenings- en controlegroep op vlak van prostaatkankerspecifieke mortaliteit (rate ratio 1,05 met 95% BI van 0,68 tot 1,62). De globale winst van PSA-screening moeten we plaatsten ten opzichte van de nadelen ervan, zoals overtesting, overdiagnose en overbehandeling. Slechts gemiddeld 16% van de PSA-testen was boven de drempel en slechts 24% van de biopsies bevestigde prostaatkanker, waardoor een groot deel van de onderzoeken als onnodig kan beschouwd worden. Bovendien werd er een verdubbeling gezien in de detectie van laagrisicotumoren in de screeningsgroep, wat wijst op substantiële overdiagnose. Met deze length

time bias (4) hebben de onderzoekers achteraf geen rekening gehouden. Ook blijkt in een subgroep van mannen op oudere leeftijd (72 jaar) een substantieel groter aandeel van mortaliteit toegeschreven te worden aan andere oorzaken dan prostaatkanker, wat de relevantie van verdere screening in deze groep in vraag stelt. Dit werd onderzocht in een recent cohortonderzoek waaruit bleek dat bij een PSA-waarde ≤ 1 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar verdere opvolging van PSA niet meer relevant is omdat het risico van later overlijden door prostaatkanker zeer laag is (5). Merken we trouwens op dat er tussen beide groepen geen verschil was in totale mortaliteit en dat de cumulatieve mortaliteit door andere oorzaken 49% bedroeg. De studie houdt ook geen rekening met recente wetenschappelijke vernieuwingen zoals MRI-geleide biopsie, risico-gebaseerde screening en active surveillance strategieën wat de toepasbaarheid van de resultaten in de huidige praktijk beperkt.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Domus Medica (België) raadt PSA-screening af bij asymptomatische mannen (6). De voordelen (beperkte reductie in prostaatkanker mortaliteit) wegen niet op tegen de nadelen (overdiagnose, overbehandeling, onnodige biopsies met complicaties). Gedeelde besluitvorming wordt aanbevolen bij patiënten die screening wensen. De NHG-Standaard (Nederland) adviseert geen systematische PSA-screening aan te bieden (7). De huisarts dient patiënten actief te informeren over de voor- en nadelen wanneer zij screening aanvragen. Mannen tussen 55-70 jaar met verhoogd risico (positieve familiegeschiedenis, Afrikaanse afkomst) kunnen na uitgebreide counseling en gedeelde besluitvorming screening overwegen. De EAU Guidelines (Europese urologen) bevelen een risico-gebaseerde benadering aan voor mannen met een levensverwachting van minstens 10-15 jaar (8). PSA-bepaling wordt aangeboden vanaf 45 jaar bij verhoogd risico (familiegeschiedenis, Afrikaanse afkomst) en vanaf 50 jaar voor mannen met een gemiddeld risico. Baseline PSA op 45-50 jaar kan helpen bij het bepalen van het screeningsinterval. MRI-geleide biopsie en active surveillance worden sterk aanbevolen om overbehandeling te reduceren.

Besluit van Minerva

Deze vervolgstudie van een multicenter gerandomiseerde gecontroleerde studie toont na 23 jaar een daling van overlijden door prostaatkanker in een groep die uitgenodigd is voor PSA-screening versus een controlegroep. Tussen de centra waren er echter veel verschillen op vlak van studiepopulatie en studieprotocol, wat het moeilijk maakt om de resultaten te vertalen naar de klinische praktijk. Verder onderzoek met focus op een risicostratificatie en een hierop gebaseerde aanpak is nodig om het evenwicht tussen de winst van PSA-screening en de hieraan geassocieerde risico's van overdiagnose en onnodige interventies nauwkeuriger te bepalen.

Referenties

1. Chu F, Chen L, Guan Q, et al. Global burden of prostate cancer: age-period-cohort analysis from 1990 to 2021 and projections until 2040. *World J Surg Oncol* 2025;23:98. DOI: 10.1186/s12957-025-03733-1
2. Spinnewijn B. , Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3. Duiding van 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. Roobol MJ, de Vos II, Månsson M, et al; ERSPC Investigators. European Study of Prostate Cancer Screening - 23-year follow-up. *N Engl J Med* 2025;393:1669-80. DOI: 10.1056/NEJMoa2503223
4. Lemiengre M. 'Lead time bias' en 'length time bias'- Bias bij kankerscreening. *Minerva* 2012;11(7):90.
5. Vertosick EA, Vickers A, Dahlin A, et al. Prostate-specific antigen levels at age 60 years and lifetime risk of lethal prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2025;117:2591-7. DOI: 10.1093/jnci/djaf271

6. Domus Medica/SSMG. Informatie over de opsporing van prostaatkanker met PSA op basis van de Belgische gegevens. Informatie voor de arts. KCE/Domus Medica 2021.
Url: https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-01/KCE_Prostaatkanker_14HD_0.pdf
7. Blanker MH, Bouthoorn SH, Klinkhamer S, et al. Prostaatkanker. NHG-Standaard. (M113)
Gepubliceerd: maart 2024.Laatste aanpassing: september 2024 .
8. Cornford P, van den Bergh RC, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on prostate cancer - 2024. Update. Part I: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol 2024;86:148-63. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.03.027