

Prostaatkanker: to screen or not to screen?

- **Klinische vraag** Kan vierjaarlijkse screening door bepaling van PSA de mortaliteit door prostaatkanker verlagen bij mannen tussen 55 en 69 jaar?
- **Achtergrond** De cumulatieve incidentie van prostaatkanker op de leeftijd van 75 jaar is in België gestegen van 2% in 1990 tot 6% in 1998 en het is de meest voorkomende kanker bij mannen. De cumulatieve prostaatkankersterfte stagneerde daarentegen op 1,1%. Prostaatkanker is slechts verantwoordelijk voor 1% van alle verloren levensjaren door alle vormen van kanker^{1,2}. Er bestaat onvoldoende evidentie over het effect van screening door PSA-bepaling op prostaatkankersterfte.

Analyse

B. Spinnewijn
A. Van den Bruel

Referentie

Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ; ESRPC Investigators. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.

Bestudeerde populatie

- rekrutering van 182 000 mannen tussen 50 en 74 jaar uit de bevolkingsregisters van zeven Europese landen, waaronder België
- vooraf gedefinieerde groep van 162 243 mannen tussen 55 en 69 jaar; gemiddelde leeftijd 60,8 (59,6 tot 63,0) jaar.

Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek (RCT)
- interventiegroep (n=72 890): gemiddeld om de vier jaar uitnodiging voor PSA-screening
- controlegroep (n=89 353): 'gewone medische zorgen' zonder uitnodiging voor screening
- naargelang het studiecentrum: afkappunt van PSA voor biopsie 3,0 ng/ml tot 4,0 ng/ml; bijkomende screeningstesten (PPA, vrije PSA/totale PSA ratio, transrectale echografie) bij PSA-waarde tussen 2,5 en 3,9 ng/ml. Onderzoekscentra pasten screeningsprotocollen aan tijdens de loop van de studie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: overlijden door prostaatkanker
- secundaire uitkomstmaten: globale mortaliteit, levenskwaliteit
- doodsoorzaak gecontroleerd door een geblindeerde, onafhankelijke commissie
- intention to screen analyse.

Resultaten

- gemiddelde follow-up: 8,8 jaar
- in de beoogde groep van mannen tussen 55 en 69 jaar: significant minder overlijden door prostaatkanker in de interventie- versus de controlegroep (**rate ratio** 0,80; 95% BI

van 0,65 tot 0,98); number needed to screen (**NNS**): 1 410 mannen (95% BI van 1 142 tot 1 721) met gemiddeld 1,7 screeningsmomenten gedurende negen jaar; geen verschil in totale mortaliteit (0,99; 95% BI van 0,97 tot 1,02)

- in de volledige groep van mannen tussen 50 en 74 jaar: geen significant verschil van overlijden door prostaatkanker tussen de interventie- en de controlegroep (rate ratio 0,85; 95% BI van 0,73 tot 1,00)
- 82,2% in de interventiegroep liet zich minstens eenmaal screenen; 16,2% (range 11,1% - 22,3%) van de PSA-testen was afwijkend
- 85,8% (range 65,4% - 90,3%) van de PSA-testen \geq afkappwaarde werd gevolgd door biopsie; 75,9% van de biopsies was negatief (PSA test was vals-positief)
- cumulatieve incidentie van prostaatkanker was 8,2% in de interventiegroep en 4,8% in de controlegroep; Gleasonscoore \leq 6 (weinig agressief) bij 72,2% in de interventiegroep en 54,8% in de controlegroep.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat PSA-screening de mortaliteit door prostaatkanker reduceert met 20%. Dat gaat echter gepaard met een groot risico van overdiagnose.

Financiering: Bill and Melinda Gates Foundation, gesponsord door overheidsinstanties en farmaceutische bedrijven zoals Wyeth en Aventis Pasteur

Belangenvermenging: twee auteurs kregen van verschillende farmaceutische bedrijven vergoedingen voor lezingen; één auteur was patenthouder voor een vrij PSA-test.

1. Mambourg F, Van den Bruel A, Devriese S, et al. HealthTechnology Assessment prostate-specific-antigen (PSA) voor prostaatkankerscreening. Brussel, Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE); April 2006. KCE Reports vol. 31A. Ref. D/2006/10.273/17.

2. Deaths and DALYs 2004: Annex Tables A2: Burden Of disease in Dalys by cause, sex and income group in WHO regions, estimates for 2004.

3. PSA et dépistage des cancers localises de la prostate. *Rev Prescr* 2009;308:437-43.

4. Andriole GL, Crubb III RL, Buys SS, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.

5. Chan EC, Barry MJ, Vernon SW, Ahn C. Brief report: physicians and their personal prostate cancer-screening practices with prostate-specific antigen: a national survey. *J Gen Intern Med* 2006;21:257-9.

6. Bangma C, Roobol MJ, De Koning HJ, et al. Screening vermindert sterfte aan prostaatkanker. *Huisarts Wv* 2009;52:353-60.

7. Screening for prostate cancer. US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008;149:185-91.

Methodologische beschouwingen

Deze intermediaire publicatie van de ERSCP-studie geeft de resultaten weer van een groep mannen tussen 55 en 69 jaar. Omdat alle deelnemende landen de leeftijdsgrenzen zelf mochten vastleggen, varieerde de leeftijd van de volledige studiegroep van 50 tot 75 jaar. Daarnaast bestonden er tussen de verschillende onderzoekscentra verschillen in screeningsinterval en afkapwaarde van PSA voor biopsie. Zo werd er in België uiteindelijk maar om de zeven jaar gescreend wegens gebrek aan financiering. In tegenstelling met andere landen werd in België de huisarts specifiek betrokken in het protocol. Deze klinische heterogeniteit bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten en maakt het onmogelijk om de beste strategie te bepalen.

Niettegenstaande een onafhankelijke commissie via geijkte protocollen de doodsoorzaak controleerde, kunnen we ons toch afvragen hoe specifiek men kan bepalen of iemand door prostaatkanker gestorven is. Bij de interpretatie van het absolute verschil in prostaatspecifieke mortaliteit moeten we daarmee rekening houden.

Interpretatie van de resultaten

Om bij mannen van 55 tot 69 jaar één extra overlijden door prostaatkanker te vermijden, moesten 1 410 mannen gedurende 9 jaar gemiddeld 1,7 maal gescreend worden. Prostaatkanker is echter een traag groeiende kanker en wordt gekenmerkt door een lange overleving, langer dan de voorlopige duur van deze studie. Het is dus mogelijk dat het effect nog zal groeien na meer jaren van follow-up. Er was onvoldoende power om een uitspraak te doen over de specifieke mortaliteit bij mannen tussen 70 en 74 jaar en tussen 50 en 54 jaar.

Gezien de cumulatieve incidentie van prostaatkanker 8,2% bedroeg in de screeningsgroep versus 4,8% in de controlegroep, resulteerde screening in 48 bijkomende diagnoses en behandelingen van prostaatkanker ten opzichte van de controlegroep. Daartegenover staat dat prostaatkanker slechts verantwoordelijk is voor 1,1% van alle verloren levensjaren door kanker en een beperkte invloed heeft op de DALY's². Veel mannen zullen dus onnodig behandeld worden omwille van prostaatkanker met het risico van impotentie, incontinentie en/of intestinale last na prostatectomie of radiotherapie^{1,3}. Systematische screening zorgde naast een overdiagnose van prostaatkanker ook nog voor 149 bijkomende vals 'afwijkende' PSA-testen. Dit kan naast angst, boosheid, werkverlet door de diagnostische procedures leiden tot hematurie, hemospermie, koorts, pijn, urineretentie en prostatitis na biopsie^{1,3}.

Het is jammer dat QALY's maar een secundair eindpunt waren in de ERSCP-studie. Resultaten daarvan zijn trouwens nog niet beschikbaar. Naast berekening van QALY's zal ook een kosten-batenanalyse nodig zijn om de opportuniteit van screening te bepalen waardoor juiste beleidsbeslissingen kunnen genomen worden.

Andere studies

Deze studie liep gelijktijdig met de Amerikaanse PLCO-studie⁴. Ook in de V.S. wordt PSA-screening vaak uitgevoerd, ondanks een tekort aan wetenschappelijke evidentie. In een recent onderzoek liet 95% van de urologen en 78% van de huisartsen zich screenen⁵. De PLCO-studie vond plaats in tien centra en men vergeleek jaarlijkse screening met PSA + PPA versus een controlegroep gedurende zes jaar. Er werd geen significant verschil tussen beide groepen gevonden. Er bestaan twee mogelijke verklaringen voor de schijnbaar tegengestelde resultaten met de ERSCP-studie. Vooreerst heeft de ERSCP-studie een veel grotere power (meer geïncludeerde patiënten) en is ze in staat om kleinere verschillen aan te tonen. Vervolgens krijgt in de PLCO-studie 50% van de mannen in de controlegroep toch een PSA-test. Deze contaminatie is waarschijnlijk groter dan in de ERSCP-studie (waar de cijfers ontbreken). Contaminatie verdunt het effect van screening.

Voor de praktijk

Moet de huisarts overgaan tot systematische screening voor prostaatkanker door middel van PSA-bepaling? De voorlopige resultaten van de ERSCP-studie kunnen deze vraag nog niet beantwoorden. Een patiënt jonger dan 75 jaar, die vraagt naar PSA-screening moet goed geïnformeerd worden over de lage specificiteit van de PSA-test, de onzekere voordelen op gebied van (prostaatspecifieke) mortaliteit en de gekende nadelen van screening en (over-)behandeling^{3,6,7}. De huisarts komt hiervoor het beste in aanmerking omdat hij de patiënt en zijn levensverwachting zeer goed kent. Er zijn onvoldoende gegevens over screening bij mannen ouder dan 75 jaar. Er bestaat consensus om bij deze leeftijdscategorie screening af te raden⁷.

● Besluit Minerva

Ondanks het feit dat deze studie aantoont dat prostaatkankerscreening leidt tot een significante daling van prostaatkankerspecifieke mortaliteit bij mannen van 55 jaar tot 69 jaar oud, is systematische screening niet aan te bevelen. Het gaat hier immers om intermediaire resultaten en er zijn nog onvoldoende gegevens om de juiste winst in termen van QALY's en de economische kost in te schatten. Het al dan niet screenen voor prostaatkanker is dan ook een individuele keuze van de patiënt, na informed consent over de voor- en nadelen.

