

Effect van prostaatkankerscreening met een eenmalige PSA-test op mortaliteit na 15 jaar opvolging

Referentie

Martin RM, Turner EL, Young GJ, et al. Prostate-specific antigen screening and 15-year prostate cancer mortality: a secondary analysis of the CAP randomized clinical trial. JAMA 2024;331:1460-70. DOI: 10.1001/jama.2024.4011

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; LabMeF, Université Libre de Bruxelles. Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een eenmalige uitnodiging voor PSA-screening op de prostaatkankerspecifieke mortaliteit na een mediane follow-up van 15 jaar in vergelijking met geen uitnodiging voor prostaatkankerscreening?

Achtergrond

Er is onvoldoende bewijs dat prostaatkankerscreening met een prostaatspecifieke antigeentest (PSA) effect heeft op prostaatkankerspecifieke mortaliteit. In 2009 besprak Minerva een studie die aantoonde dat prostaatkankerscreening bij mannen tussen 55 en 69 jaar de prostaatkankerspecifieke mortaliteit aanzienlijk deed dalen (1,2). Systematische screening kon op basis van deze studie echter niet aanbevolen worden omdat de resultaten intermediair waren en we over onvoldoende gegevens beschikten om het exacte voordeel uitgedrukt in QALY's en kosten te bepalen. Prostaatkankerscreening blijft daarom een individuele keuze voor patiënten die goed geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen. De Britse ProtecT-studie vergeleek actieve opvolging, chirurgie en radiotherapie bij gelokaliseerde prostaatkanker met een laag tot gemiddeld risico, geïdentificeerd naar aanleiding van een PSA-waarde tussen 3 en 20 µg/l bij mannen jonger dan 70 jaar. De resultaten na 10 jaar toonden geen verschil in prostaatkankerspecifieke of globale mortaliteit. De negatieve impact op de urinaire, seksuele en intestinale functie was statistisch significant minder in de groep met actieve opvolging. De resultaten na een follow-up van 15 jaar waarbij men een lage prostaatkankerspecifieke mortaliteit vaststelde ongeacht de toegewezen behandeling, veranderden nauwelijks de conclusies (3,4). Een Britse studie onderzocht het effect van screening met een eenmalige PSA-test: de CAP of Cluster Randomized Trial of PSA Testing for Prostate (5). Deze studie toonde geen daling van de prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 10 jaar follow-up. De auteurs publiceerden nadien ook de resultaten van een secundaire analyse met een follow-up van 15 jaar (6). Op te merken valt dat de patiënten die in deze studie gescreend werden, de mogelijkheid kregen om deel te nemen aan de ProtecT-studie.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: mannen, allen tussen 50 en 69 jaar in de geselecteerde eerstelijnspraktijken
- exclusiecriteria:
 - voorgeschiedenis van prostaatkanker op of voor de datum van randomisatie
 - patiënt tijdelijk of met spoed ingeschreven in de praktijk
- in totaal 573 eerstelijnspraktijken met 415 357 mannen in de leeftijdsgroep van 50 tot 69 jaar.

Onderzoeksopzet

Clustergerandomiseerde studie

- interventiegroep (271 praktijken; 195 912 mannen): eenmalige uitnodiging voor een PSA-screeningstest gevolgd door diagnostisch onderzoek in geval van een PSA-waarde van $\geq 3,0$ ng/ml

- controlegroep (302 praktijken; 219 445 mannen): usual care zonder uitnodiging.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat (niet het onderwerp van deze publicatie): prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 10 jaar
- secundaire uitkomstmaten (onderwerp van deze publicatie):
 - bevestigde of mogelijke prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up
 - mortaliteit door alle oorzaken na 15 jaar follow-up
 - graad en stadium van de kanker na 15 jaar follow-up.

Resultaten

- bevestigde of mogelijke prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up: 1 199 mannen in de interventiegroep (0,69% met 95% BI van 0,65% tot 0,73%) versus 1 451 mannen in de controlegroep (0,78% met 95% BI van 0,73% tot 0,82%) overleden aan prostaatkanker; RR 0,92 met 95% BI van 0,85 tot 0,99; $p=0,03$
- kankergraad en -stadium na 15 jaar follow-up: PSA-screening verhoogde de detectie van laaggradige (**Gleasonscore** (GS) ≤ 6 : 2,2% versus 1,6%; $p<0,001$) en gelokaliseerde (T1/T2: 3,6% versus 3,1%; $p<0,001$) prostaatkanker maar niet van intermediaire (GS 7), hooggradige (GS ≥ 8), lokaal gevorderde (T3) of uitgezaaide (T4/N1/M1) tumoren
- mortaliteit door alle oorzaken na 15 jaar follow-up: 45 084 sterfgevallen in de interventiegroep (23,2% met 95% BI van 23,0% tot 23,4%) versus 50 336 sterfgevallen in de controlegroep (23,3% met 95% BI van 23,1% tot 23,5%); RR 0,97 met 95% BI van 0,94 tot 1,01; $p=0,11$
- ongewenste letale effecten na 15 jaar: 8 van de sterfgevallen in de interventiegroep (0,7%) versus 7 in de controlegroep (0,5%) waren gerelateerd aan een diagnostische biopsie of behandeling voor prostaatkanker.

Besluit van de auteurs

In deze secundaire analyse van een gerandomiseerde klinische studie verminderde een eenmalige uitnodiging voor PSA-screening in vergelijking met de standaardpraktijk zonder systematische screening het aantal sterfgevallen door prostaatkanker na een mediane follow-up van 15 jaar. De reductie van de globale mortaliteit was echter klein.

Financiering van de studie

Het Cancer Research UK en het UK Department of Health (NIHR staat voor National Institute for Health and Care Research).

Belangenconflicten van de auteurs

Sommige auteurs rapporteren belangenverstremeling met de industrie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De hier besproken studie richt zich op secundaire uitkomstmaten. Als initiële primaire uitkomstmaat kozen de onderzoekers prostaatkankerspecifieke mortaliteit na een mediane follow-up van 10 jaar (5). De resultaten toonden geen verschil: 549/75 707 patiënten (0,30 per 1 000 persoonjaren) stierven aan prostaatkanker in de interventiegroep versus 647/67 313 (0,31 per 1 000 persoonjaren) in de controlegroep (verschil van -0,013 per 1 000 persoonjaren (met 95% BI van -0,047 tot 0,022), wat neerkwam op een rate ratio (RR) van 0,96 met 95% BI van 0,85 tot 1,08). Hoewel de onderzochte secundaire uitkomstmaten in het oorspronkelijke studieprotocol voorzien waren, moeten we de resultaten in de huidige publicatie als verkennend beschouwen en ermee rekening dat het hier eigenlijk gaat om een 'studie binnen een studie'. Patiënten met een positieve prostaatkankerscreening kregen namelijk de kans om deel te nemen aan de ProtecT-studie die actieve follow-up, chirurgie en radiotherapie vergeleek bij gelokaliseerde prostaatkanker met een laag tot gemiddeld risico en geïdentificeerd op basis van een PSA-waarde tussen 3 en 20 $\mu\text{g/l}$ bij mannen jonger dan 70 jaar (7).

In deze studie was de prostaatankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up laag, ongeacht de toegekende behandeling (8). Alhoewel dit resultaat de huidige studie dus niet zou mogen beïnvloeden, maakt deze overlap het wel moeilijk om de ongewenste effecten te interpreteren. Men verzamelde alleen de letale ongewenste effecten. De follow-up van gerandomiseerde patiënten gebeurde bovendien niet in een klinische setting en de belangrijkste informatie werd verkregen via het raadplegen van registers. Zo werd prostaatankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar follow-up geïdentificeerd op basis van de overlijdenscertificaten van het NHS England's Office for National Statistics. Een onafhankelijke commissie moest de doodsoorzaak bepalen met behulp van klinische informatie uit de medische dossiers van ziekenhuizen volgens een gestandaardiseerd protocol. Informatie over het ziektestadium en de Gleasons score van prostaatkanker werd verkregen van de National Disease Registration Service van NHS England en Public Health Wales.

Beoordeling van de resultaten

Dit is een clustergerandomiseerde studie. De proefpersonen werden niet individueel gerandomiseerd, maar wel de eerstelijnspraktijken waarin ze ingeschreven waren. We moeten hierbij opmerken dat toestemming werd verkregen van de huisartsenpraktijken en niet van de patiënten. Daarom zou een dergelijke studie in België waarschijnlijk onmogelijk zijn. Er was slechts één uitnodiging voor een PSA-screeningstest, wat afwijkt van de praktijk die men onderzocht in andere studies zoals de European Randomized Study of Prostate Cancer Screening (ERSPC). Op deze laatste zijn trouwens ook de aanbevelingen van het KCE gebaseerd (9), namelijk het aanbieden van een PSA-test om de 2 tot 4 jaar. Opvallend is dat de auteurs schatten dat 10 tot 15% van de proefpersonen in de controlearmen toch een PSA-test kreeg in de eerste 10 jaar, zonder de reden hiervoor aan te geven. De effectgrootte na 15 jaar was klein. Er was bovendien geen effect op de globale overleving. Behalve letale ongewenste effecten waren er geen andere gegevens, over bijvoorbeeld urinaire-, seksuele of intestinale stoornissen beschikbaar.

Een recente meta-analyse (10) bevestigt de afwezigheid van enig voordeel voor de globale overleving. Prostaatankerscreening met een PSA-test zou geassocieerd zijn met een niet-significante overlevingswinst van 37 dagen (met een 95% BI van -37 tot 73 dagen).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Volgens de aanbevelingen van de US Preventive Services Task Force moet de keuze voor prostaatankerscreening met een PSA-test individueel genomen worden na bespreking van de mogelijke voor- en nadelen met de arts (11). Volgens de European Association of Urology moet de implementatie van PSA-screening worden overwogen op bevolkingsniveau (12). Mannen met een risico van prostaatkanker zouden dan een PSA-test moeten ondergaan (bijvoorbeeld op 45-jarige leeftijd). Het resultaat van deze test kan dan, in combinatie met de familiale voorgeschiedenis, etniciteit en andere factoren, worden gebruikt om de verdere opvolging te bepalen. In België beveelt het KCE eveneens een individuele aanpak aan die vergelijkbaar is met die van de US Preventive Services Task Force (7). Daarbij wordt systematische screening voorbehouden voor mannen met een verhoogd risico (familiale voorgeschiedenis van prostaatkanker, Afrikaanse origine).

Besluit van Minerva

Deze secundaire analyse van een clustergerandomiseerde klinische studie met methodologische beperkingen, waarvan de resultaten als verkennend beschouwd moeten worden, toont aan dat een eenmalige uitnodiging voor prostaatankerscreening met een PSA-test in vergelijking met usual care zonder systematische screening, het aantal prostaatankerspecifieke sterfgevallen na een mediane follow-up van 15 jaar vermindert. De absolute reductie van de prostaatankerspecifieke mortaliteit was echter klein en er was geen afname van de globale mortaliteit. Deze gegevens veranderen niets aan de huidige richtlijnen waarbij systematische screening bij mannen niet wordt aanbevolen.

Referenties: zie website