

Is het effect van prostaatkankerscreening afhankelijk van de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar?

Klinische vraag

Achtergrond

Prostaatkankerscreening op basis van een serumbepaling van het prostaat-specifiek antigeen (PSA) blijft controversieel omwille van de belangrijke overdiagnose tegenover de geringe daling van prostaatkanker gerelateerde mortaliteit¹. Bovendien was er na de introductie van de PSA-screening midden de jaren '90 een enorme stijging van de incidentie van vooral gelokaliseerde laaggradige tumoren, waarvoor onmiddellijke radicale prostatectomie geen meerwaarde oplevert^{2,3}. Overdiagnose en overbehandeling zouden beperkt kunnen worden door prostaatkankerscreening te focussen op het opsporen van prostaatkanker met hoog risico van overlijden. Zo zou de waarde van PSA op de leeftijd van 60 jaar gecorreleerd zijn met het risico van prostaatkanker en met de klinische uitkomst van de patiënten⁴.

Bepaalt de hoogte van de PSA-waarde bij patiënten van 60 jaar het effect van verdere prostaatkankerscreening met PSA-bepaling om gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankergerelateerde mortaliteit te voorkomen?

Samenvatting

Duiding

Thomas Van den Broeck^{1,2}, Michaël Laurent^{2,3}, Steven Joniau¹

¹ Dienst Urologie, UZ Leuven

² Laboratorium voor Moleculaire Endocrinologie, KU Leuven

³ Gerontologie en Geriatrie, KU Leuven

Referentie

Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296.

Bestudeerde populatie

- cohorte van 1 756 mannen die in 1995-96 op de leeftijd van 57,5 tot 62,5 jaar voor het eerst werden gescreend met een PSA-test; ze maakten deel uit van een RCT die 20 000 Zweedse mannen met een leeftijd tussen 50 en 64 jaar uit de stad Gothenburg vanaf 1994 randomiseerde in een groep die tot de leeftijd van 70 jaar om de 2 jaar werd uitgenodigd voor PSA-screening (n=10 000) versus een controlegroep (n=10 000)⁵
- cohorte van 1 162 mannen die in 1981-82 (ongeveer 15 jaar vóór de introductie van de PSA-test) een bloedstaal hadden afgeleverd in het kader van een case-control onderzoek waarbij 22 444 Zweedse mannen geboren in 1921 en wonende in de stad Malmö, tussen 1974 en 1984 een uitnodiging aanvaardden voor deelname aan een studie over cardiovasculair risico⁴.

Onderzoekopzet

- retrospectief cohortonderzoek met vergelijking van 2 cohorten uit 2 verschillende studies.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: cumulatieve incidentie na 15 jaar van prostaatkanker, gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankergerelateerde sterfte bij de gescreende en de niet-gescreende personen; **hazard ratio's** voor het effect van screening op de diagnose van prostaatkanker, metastasering van prostaatkanker en overlijden door prostaatkanker
- secundaire uitkomstmaat: **number needed to screen** (NNS) en **number needed to be diagnosed** (NND) om bij één man gemetastaseerde prostaatkanker of prostaatkankergerelateerde sterfte te voorkomen.

Resultaten

- na 15 jaar was de cumulatieve incidentie voor prostaatkanker 19,6% (81% ontdekt door screening) in de gescreende cohorte (uit de Gothenburg-studie) versus 6,4% in de niet-gescreende cohorte (uit de Malmö-studie); dit kwam neer op een hazard ratio van 3,67 (95% BI van 2,79 tot 4,89)
- voor gemetastaseerde prostaatkanker en voor prostaatkankergerelateerde sterfte was er geen statistisch significant verschil in cumulatieve incidentie tussen beide cohorten (respectievelijk 1,5% versus 2% en 0,9% versus 1,7%)

- bij 60-jarige mannen

- ~ met een PSA-beginswaarde van <2 ng/ml (71,7% van de totale bestudeerde populatie met gekende PSA-waarde) was er per 10 000 gescreende mannen een statistisch significante toename van 767 (95% BI van 565 tot 970) diagnoses van prostaatkanker en ook van 49 (95% BI van 5 tot 74) overlijdens door prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginswaarde tussen 1 en 2 ng/ml was er per 10 000 gescreende mannen een statistisch significante toename van 1 462 (95% BI van 1 101 tot 1 822) diagnoses van prostaatkanker en ook van 85 (95% BI van 2 tot 138) overlijdens door prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginswaarde van <1 ng/ml was er geen statistisch significante toename van het aantal diagnoses van prostaatkanker
- ~ met een PSA-beginswaarde van ≥2 ng/ml was er een statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit met een NNS van 23 en een NND van 6
- ~ met een PSA-beginswaarde van ≥3 ng/ml was er een statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit met een NNS van 17 en een NND van 5
- ~ met een PSA-beginswaarde van 2 tot 2,99 ng/ml was er geen statistisch significante reductie van de prostaatkankergerelateerde mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de balans tussen voor- en nadelen van PSA-screening opmerkelijk varieert naargelang de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar. Bij mannen met een PSA-waarde <1 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar is verdere screening niet aanbevolen. Verderzetten van de PSA-screening bij patiënten met een PSA-waarde van ≥2 ng/ml op 60-jarige leeftijd is voordelig met een extreem gunstige number needed to screen and treat. Verdere screening bij patiënten met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml op 60-jarige leeftijd is een individuele beslissing gebaseerd op overleg tussen patiënt en arts.

Financiering van de studie verschillende nationale en internationale fondsen, betrokken bij het onderzoek naar prostaatkanker, die in geen enkele fase van de studie zijn tussen gekomen.

Belangenconflicten van de auteurs één auteur is eigenaar van patenten voor 'vrij prostaat specifiek antigeen', 'kallikreïne gerelateerd peptidase 2' en 'intacte PSA analyse'; een andere auteur is als mede-uitvinder genoteerd op een patent voor intact/nicked PSA analyses en voor een statistische methode die de uitkomst van prostaatspunctie biopsies voorspelt; de overige auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Methodologische beschouwingen

Het gaat hier om een retrospectief cohortonderzoek dat 2 historisch verschillende cohorten uit 2 verschillende studies met elkaar vergelijkt. De keuze van 60 jaar als leeftijd om de PSA-beginswaarde te bepalen is onvoldoende onderbouwd. De mortaliteit door prostaatkanker in de Malmö-studie was gelijk aan deze in de niet-gescreende controlegroep van de Gothenburg-studie. Het is niet duidelijk of er andere relevante verschillen (zoals BMI) tussen beide cohorten bestaan en evenmin of hiervoor gecorrigeerd werd. De uitkomstmaten zijn voor beide cohorten goed beschreven. In de Gothenburg-studie was er een link tussen de screeningsdatabase en het Zweeds nationaal kankerregister. Een onafhankelijk comité bepaalde op basis van de overlijdensakte de aanwezigheid van prostaatkankergerelateerd overlijden. In de Malmö-studie baseerde men zich uitsluitend op de medische dossiers van de deelnemers. Voor 80% van de mannen met de diagnose van prostaatkanker en voor 83% van de mannen die stierven na een diagnose van prostaatkanker was er een dossier voorhanden. De doodsoorzaak werd onafhankelijk van de PSA-waarde bepaald.

Gezien het trage verloop van prostaatkanker is de keuze van een opvolgperiode van 15 jaar misschien te kort. Voor de Gothenburg-cohorte gebruikte men de intentie om te screen gegevens. Omdat in de Malmö-studie één case werd gematcht met 3 controles was er bij sommige deelnemers geen bloed afgenomen en moest men meer dan de helft van de PSA-waarden imputeren. Enerzijds kon men zo een verlies van statistische power voorkomen, anderzijds kan dit de resultaten vertekend hebben.

Interpretatie van de resultaten

Uit een recente update van de ERSPC-studie⁶ blijkt dat, om één overlijden door prostaatkanker na 13 jaar opvolging te voorkomen, 781 (95% BI van 490 tot 1929) mannen met een PSA-testdiagnose gescreend te worden⁴. Bovendien gaat dit gepaard met een belangrijke overdiagnose van minder agressieve tumoren. Hieruit kunnen we dus nogmaals besluiten dat de kosten van

PSA-screening onverdedigbaar hoog liggen in vergelijking met de baten¹. We spreken hier niet alleen over de kosten van PSA-analyses (die tegenwoordig niet meer worden terugbetaald in België), maar over alle gevolgen van een gestegen PSA-waarde voor de patiënt, die hierdoor verschillende onderzoeken dient te ondergaan en vaak verzeild raakt in actieve opvolging, wat een belangrijke mentale druk op de patiënt kan uitoefenen⁷. Veel mannen zullen ook onnodig behandeld worden met risico van impotentie, incontinentie en andere ongewenste effecten⁸.

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat tweejaarlijkse prostaatkankerscreening tot een sterke reductie van de prostaatkankerspecifieke mortaliteit leidt bij mannen met een PSA-waarde ≥ 2 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar en dat er hiervoor relatief weinig mannen moeten gescreend worden. De betrouwbaarheidsintervallen van de NNS en de NND waren echter wel zeer breed. Bij mannen met een PSA-waarde < 1 ng/ml op de leeftijd van 60 jaar bleek het risico van gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankerspecifieke mortaliteit na 15 jaar te laag om verdere prostaatkankerscreening te verdedigen. Mannen met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml bevinden zich in een grijze zone, maar verderzetten van screening bij mannen met een PSA-waarde tussen 1 en 2 ng/ml zal waarschijnlijk leiden tot overdiagnose met weinig effect op het vermijden van gemetastaseerde prostaatkanker en prostaatkankerspecifieke mortaliteit. Hoewel op het eerste gezicht nuttig, dienen we toch voorzichtig te zijn met het implementeren van deze resultaten. Vooreerst ligt de cumulatieve incidentie van prostaatkanker en prostaatkankergerelateerd overlijden in de Gothenburg-studie hoger dan in andere Europese centra die deelnamen aan de 'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer' (ERSPC)-studie^{1,6}. De resultaten kunnen dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de rest van de Westerse populatie. Bovendien gaat het om 2 cohorten die historisch ver uit elkaar liggen en post-hoc met elkaar vergeleken zijn. De resultaten kunnen dus alleen als hypothesevormend beschouwd worden.

Referenties

1. Spinnewijn B, Van den Bruel A. Prostaatkanker: to screen or not to screen? *Minerva* 2009;8(8):112-3.
2. Laurent M, Claessens F, Joniau S, Van Poppel H. Radicale prostatectomie versus een afwachtend beleid bij gelokaliseerde door PSA-screening gedetecteerde prostaatkanker. *Minerva online* 28/04/2013.
3. Wilt TJ, Braver MK, Jones KM, et al; Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial (PIVOT) Study Group. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
4. Vickers AJ, Cronin AM, Björk T et al. Prostate specific antigen concentration at age 60 and death from prostate cancer: case-control study. *BMJ* 2010;341:c4521.
5. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* 2010;11:725-32.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al; for the ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014. Available online 6 August 2014.
7. van Leeuwen PJ, Conolly D, Tammela TL, et al. Balancing the harms and benefits of early detection of prostate cancer. *Cancer* 2010;116:4857-65.
8. Laurent M, Claessens F, Van Poppel H, Haustermans K. Gelokaliseerde prostaatkanker: lange termijn ongewenste effecten van prostatectomie en externe radiotherapie. *Minerva online* 28/06/2013.
9. Prostaatkanker. Duodecim Medical Publications Ltd. 2/12/2010.
10. Mambourg F, Kohn L, Robays J, et al. Een beslissing bij de vraag naar prostaatkankeropsporing met de PSA test – Synthese. Good Clinical Practice (CCP). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 224As. D/2014/10.273/42.
11. Beslissinghulp voor mannen met vragen over vroegtijdige opsporing van prostaatkanker 2014. <http://www.dekeuzemaken.be/>

Besluit van Minerva

Deze retrospectieve cohortstudie bestaande uit twee historisch verschillende cohorten uit twee verschillende studies suggereert dat het effect van prostaatkankerscreening met PSA-bepaling afhankelijk is van de PSA-waarde op de leeftijd van 60 jaar. Omwille van de methodologische beperkingen is verder onderzoek nodig alvorens deze resultaten te implementeren. Verder is het hoopvol uitkijken naar gevalideerde moleculaire merkers die meer specifiek zijn voor hoog-risico prostaatkanker.

Voor de praktijk

Tot op heden is er onvoldoende evidentie om prostaatkankerscreening met PSA-bepaling uit te voeren⁹, gezien het grote probleem van overdiagnose, overbehandeling en de majeure socio-economische impact. De hier besproken studie voegt hier geen bruikbare evidentie aan toe. Indien mannen zelf vragende partij zijn voor PSA-screening kan dit eventueel gebeuren nadat men met hen de implicaties van een verhoogde PSA-waarde heeft besproken. De belangrijkste rol van de arts is de patiënt goed en correct te informeren. Hiervoor werden recent door het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE) en door de Vlaamse Liga tegen Kanker (VLK) wetenschappelijk onderbouwde informatiebrochures en een website ontwikkeld met de bedoeling artsen en patiënten te begeleiden in de beslissing om al dan niet over te gaan tot het vroegtijdig opsporen van prostaatkanker^{10,11}.