

## Nut en onnut van PSA-screening

W.J. KIRKELS

Prostaatkanker is de tweede doodsoorzaak bij mannen. Vergevoerd prostaatkanker is niet curatief te behandelen. Vandaar dat vroegopsporing in de belangstelling staat. Ondanks dat prostaatkanker frequent voorkomt moet men zich ook realiseren dat vele oudere mannen met prostaatkanker overlijden, maar niet aan prostaatkanker overlijden. Op dit moment is vroegopsporing voor prostaatkanker geen algemeen aanvaarde gezondheidsmaatregel, sterker nog, VWS en de tweede kamer oordelen negatief over prostaatkankerscreening als algemene gezondheidsmaatregel. Ook van de zijde van een aantal epidemiologen wordt in meer of mindere mate terughoudendheid geuit, maar ook agressieve afwijzing komt voor.

Screening houdt in dat grote groepen gezonde mensen met een relatief eenvoudige test worden onderzocht om risicodragers te identificeren. Deze moeten vervolgens aanvullend onderzoek ondergaan om de aandoening op te sporen. Wel dient de screening aan een aantal voorwaarden te voldoen. De aandoening moet een belangrijk gezondheidsprobleem vormen. Er moet een duidelijk preklinisch interval bestaan, de testen moeten acceptabel en eenvoudig uit te voeren zijn, het gezondheidszorgsysteem moet de patiënten adequaat kunnen verzorgen en er moet een gunstige kostenbatenanalyse bestaan. Bij maligne aandoeningen moeten de deelnemers vooraf objectief geïnformeerd zijn over voor- en nadelen van vroegopsporing.

Voor prostaatkanker is de klassieke test het rectaal toucher waarbij de prostaat wordt afgetast. Gebleken is dat dit onderzoek subjectief en weinig sensitief is. Kleine afwijkingen die onderwerp van vroegopsporing zijn worden slecht herkend. Een betere test blijkt PSA-bepaling te zijn, maar ook deze bepaling heeft onvolkomenheden, bijvoorbeeld welke drempelwaarde wordt aangehouden waarboven aanvullend onderzoek nodig is. PSA is prostaatspecifiek maar niet prostaatkankerspecifiek. Er is overlap met PSA-stijging door benigne veranderingen (BPH, goedaardige prostaatvergroting) hetgeen een overdreven grote groep mannen voor aanvullend onderzoek kan identificeren.

Naast de grote groep mannen die voor aanvullend onderzoek moet komen, zijn er nog meer effecten die moeten worden overwogen bij screeningsonderzoek (figuur 1).

Erasmus MC Rotterdam, namens de Prostaatkanker Screening Studie, European Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)

Correspondentie: Dr. W.J. Kirkels, uroloog, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam  
E-mail: w.j.kirkels@erasmusmc.nl

### 'Lead-time bias'

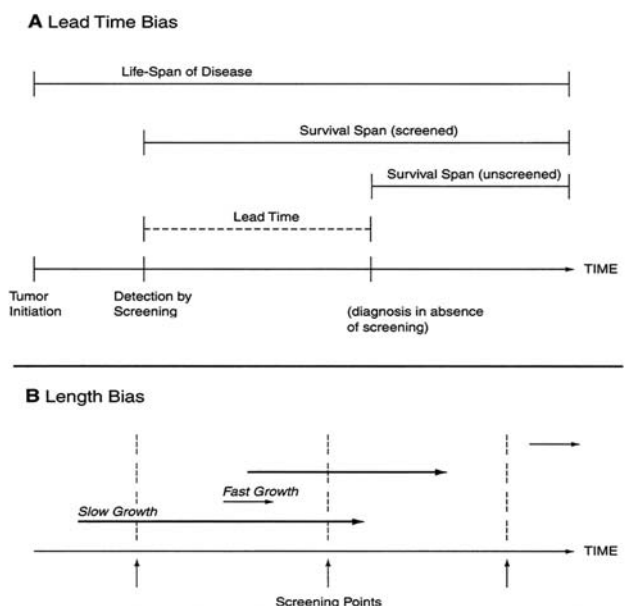
De tijd tussen diagnose en overlijden ('survival') wordt kunstmatig langer door vroeg opsporing in de preklinische fase. Indien 'survival' als eindpunt van studies wordt genomen ontstaat een onrealistisch beeld van de gunstige effecten van vroegopsporing, want door het vervroegen van de diagnose is automatisch de 'survival' langer. Als eindpunt van studies moet het effect op prostaatkanker-gerelateerde sterfte worden onderzocht en gerapporteerd.

### 'Length-time bias'

Het selectief detecteren van weinig maligne, klinisch weinig agressieve tumoren, aangezien de agressieve tumoren vaak al eerder met klachten, klinisch aan het licht zijn getreden (figuur 2 en 3).

### Overdiagnostiek

Vele tumoren die vroegtijdig worden opgespoord zijn nog onbekend wat betreft het maligne potentieel (hoe groot het risico van progressie is). Er bestaat de neiging bij mannen die klachtenvrij waren voor het onderzoek, die tot kankerpatiënt zijn geworden, om behandeling te ondergaan met de idee van 'hoe vroeger hoe beter'. Dit leidt in een aantal patiënten tot overbehandeling, hoewel het beloop van relatief kleine, goed gedifferentieerde tumoren nog niet goed voorspeld kan worden; maar verwacht kan worden dat een aantal nooit tot progressie aanleiding zou geven (er gaan meer mannen dood met prostaatkanker dan aan



Figuur 1. Effecten bij screeningsonderzoek.

prostaatkanker) (figuur 3). Met vroegopsporing wordt deze verhouding naar verwachting verder scheef getrokken, zoals in de VS reeds nu het geval is.

### Screeningsstudies

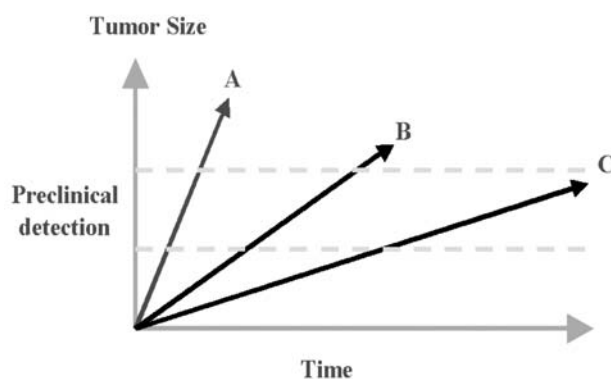
Omdat screening niet hoort in de standaard medische zorg in Nederland is er alleen ruimte en acceptatie voor gerandomiseerde studies, waarbij een controlegroep (geen screening) wat betreft overleving wordt vergeleken met een groep mannen die werden gescreend op prostaatkanker. In Rotterdam zijn 43.000 mannen opgenomen in een gerandomiseerde studie (135.000 mannen werden uitgenodigd mee te doen aan deze studie), van de helft van de mannen werd na randomisatie bloed afgenomen voor PSA-bepaling. Vervolgens werd rectaal toucher uitgevoerd en een echo van de prostaat verricht. Boven een PSA van 3 ng/ml werden bipten geadviseerd. Zie voor details de publicaties van ERSPC, de European Study of Screening for Prostate Cancer (figuur 4).

Statistische analyses geven aan dat een dergelijke studie ongeveer 200.000 mannen moet omvatten. Uiteindelijk is in Europees verband een studie van de gewenste omvang georganiseerd. De geplande looptijd en follow-up-duur zijn 15 jaar. Tussentijds wordt gekeken naar de gunstige en ongunstige effecten van screening (figuur 5). Alleen de uiteindelijke effecten op de sterfte moeten afgewacht worden voordat een uitspraak kan worden gedaan over de zin of onzin van screening voor prostaatkanker.

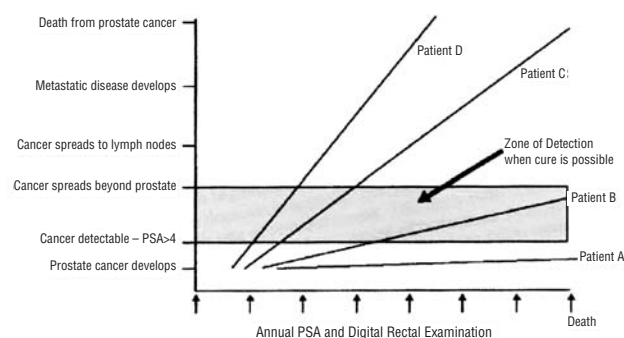
Intussen wordt in toenemende mate opportunistisch gescreend op prostaatkanker. Het is relatief eenvoudig om PSA te laten bepalen en vele medici en huisartsen stellen hun patiënten boven een leeftijd van 50 à 55 jaar bloot aan screening op prostaatkanker zonder dat de mannen goed op de hoogte zijn van de gevolgen van een dergelijke test. Van de andere kant vragen mannen ook om screening uit angst voor prostaatkanker zonder goed op de hoogte te zijn van alle voors en tegens.

Het is gebleken dat het met screening lukt om prostaatkanker in een vroeg, behandelbaar stadium op te sporen. Er is wel een forse toename van het aantal prostaatkankers geobserveerd, met name de kleine en goed gedifferentieerde carcinomen waarvan het beloop niet goed te voorspellen is en de noodzaak om te behandelen ook niet altijd even duidelijk is. Er is een toenemende tendens om een afwachthouding te kiezen ('watchfull waiting') en daarmee aan aantal mannen te confronteren met de diagnose kanker zonder daar therapeutische consequenties aan te verbinden en alleen de kwaliteit van leven negatief te beïnvloeden door de onzekerheid. Daarnaast wordt een toenemend aantal mannen behandeld, met alle bijwerkingen ten gevolge van de operaties of bestralingen in de zin van impotentie en incontinentie zonder dat evident is of de behandeling noodzakelijk was.

## Length time bias



Figuur 2. Bias in selectie van ontwikkeling van soort tumor.

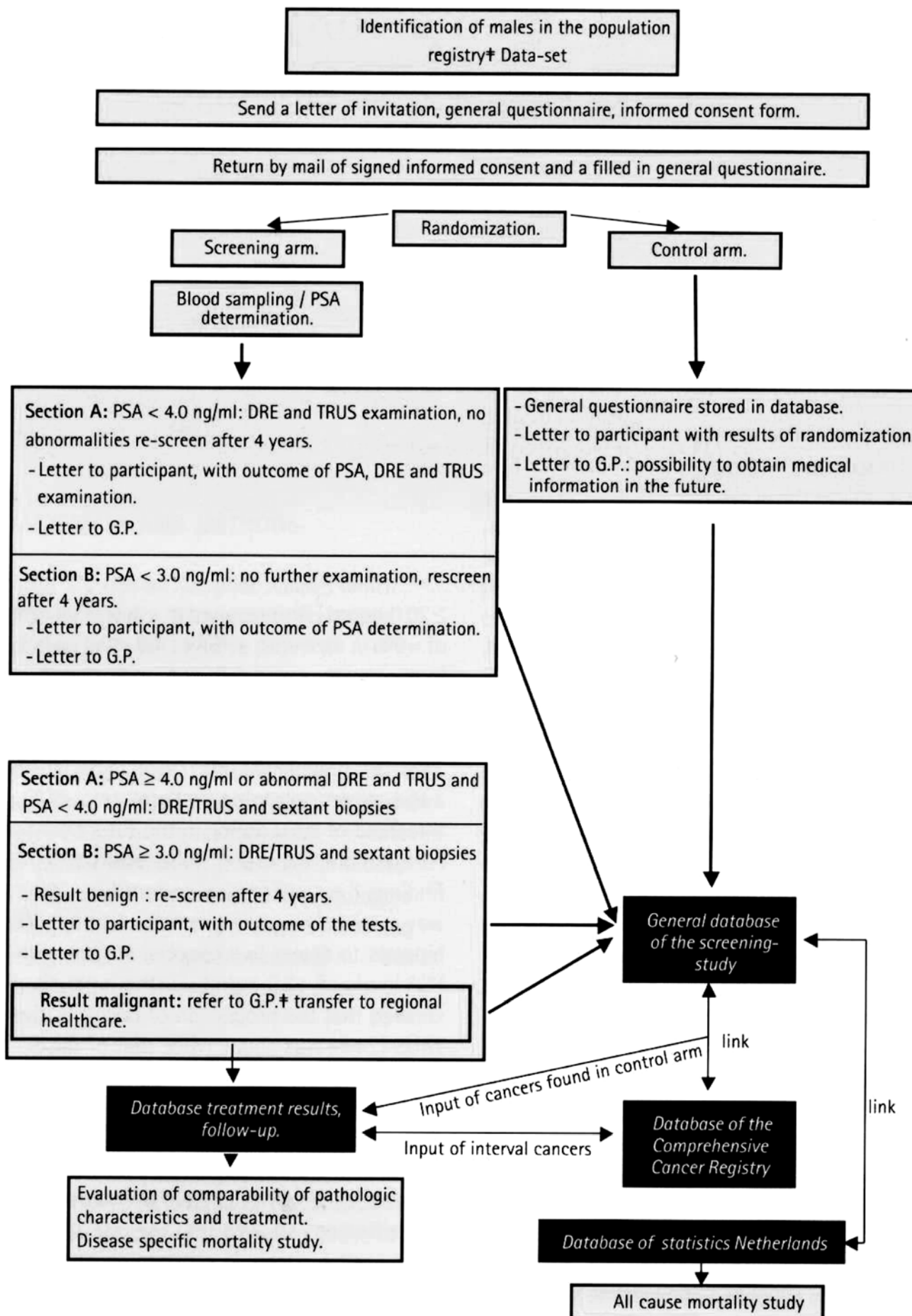


Figuur 3. Invloed van soort tumor op detectieperiode.

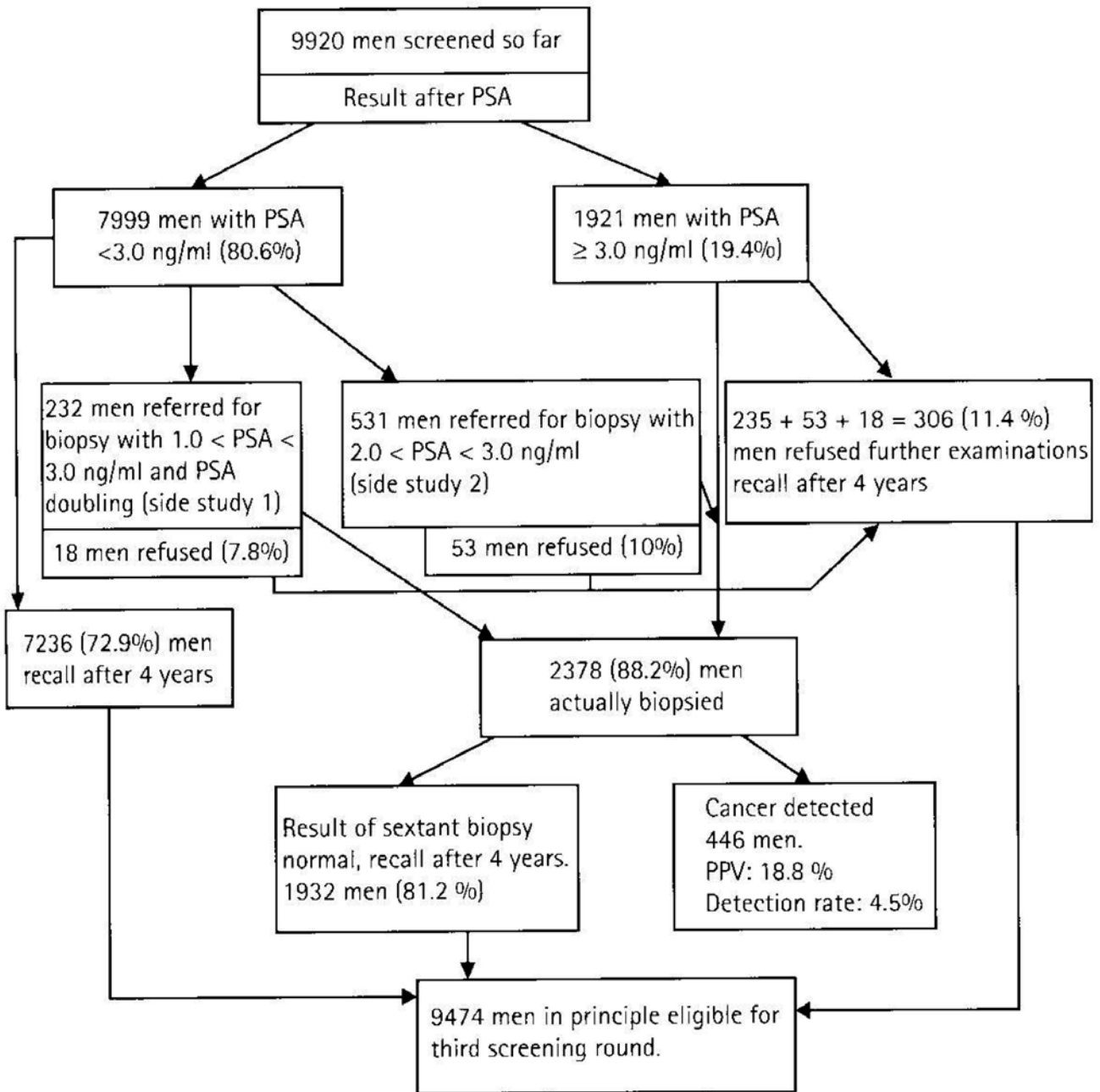
### Wat is nu het beleid m.b.t. de PSA-bepaling?

Als de man vraagt om een test moeten de voor- en nadelen helder worden uitgelegd, met de nadruk op het feit dat de waarde van vroegopsporing onzeker is. Een mogelijke uitzondering vormen de mannen met een belaste familieanamnese voor prostaatkanker. Routinebepaling boven een bepaalde leeftijd, zonder klachten, dient te worden ontraden. Zeker indien onvoldoende uitleg kan worden gegeven. De PSA-bepaling is 'consent'-behoefstig hetgeen ook adequate voorlichting en toestemming veronderstelt. In de urologische praktijk heeft de PSA-bepaling zijn plaats gevonden, alhoewel oorspronkelijk alleen de indicatie van follow-up na behandeling geaccepteerd werd. Het aanvraagformulier voor PSA-bepaling zou niet al te eenvoudig toegankelijk moeten zijn, om zodoende al te routinematige aanvragen te voorkomen.

Voor verdere achtergrondinformatie wordt verwezen naar British Journal of Urology International, vol 92: suppl 2, Dec 2003. The Randomized study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): rationale, structure and preliminary results 1994-2003. Hieraan zijn ook de figuren ontleend.



**Figuur 4.** Opzet Europese studie naar screening voor prostaatkanker.



**Figuur 5.** Voorlopige resultaten van de tweede screeningsronde (11-97/12-02).