

Wel of niet screenen op prostaatkarcinoom?

R.W.M. Giard

Abstract Het nut van prostaatkankerscreening is (nog) twijfelachtiger dan het bevolkingsonderzoek op borst- of baarmoederhalskanker. Omdat kankerscreening per definitie overdiagnostiek en -behandeling betekent, zijn de consequenties daarvan ernstiger bij prostaatkankerscreening, gezien de nadelige effecten van radicale prostatectomie (incontinentie en/of impotentie). Omdat prostaatkankersterfte vooral op hoge leeftijd voorkomt, is de winst qua levensverwachting naar verhouding gering. Er wordt erg veel opportunistische screening door middel van PSA-bepaling verricht, maar het nut daarvan is twijfelachtig en de kans op schade groot.

Inleiding: de vreugde van vroegdiagnostiek

Als kanker begint als één normale lichaamscel die getransformeerd wordt tot een tumorcel, die zich vervolgens aberrant gaat vermenigvuldigen en metastaseren, dan is het toch logisch te veronderstellen dat hoe eerder je erbij bent, des te groter de kans is op curatie? Een vroeg ontdekte tumor is vaak nog niet gemetastaseerd en dus is de kans op slopende kankersterfte des te kleiner. Met het ontwikkelen van steeds gevoeligere opsporingstechnieken (radiodiagnostiek, uitstrijkjes of biomarkers) kwamen technologieën beschikbaar om maligne tumoren ook daadwerkelijk in een vroeger stadium te detecteren, nog vóór deze zich klinisch manifesteren. Deze benadering is intuïtief aantrekkelijk; screening op kanker wint aan populariteit. Maar wat betekent 'vroeg' ontdekken nu klinisch? Gezien op de as van de tijd wordt het moment van diagnose inderdaad naar voren gehaald. De veronderstelling dat vroegdiagnostiek altijd gunstiger is, klopt echter maar zeer ten dele en de medische

professionals zijn over het nut van kankerscreening dan ook sterk verdeeld.¹

In ons land is het bevolkingsonderzoek naar baarmoederhalskanker de oudste vorm van populatieonderzoek. Vervolgens werd het bevolkingsonderzoek naar borstkanker geïntroduceerd en nu zitten de bevolkingsonderzoeken op colon- en prostaatkarcinoom in de wetenschappelijke wachtkamer. Velen wachten ongeduldig op hun introductie en de bezorgde gezonden nemen een voorschot en laten zich alvast onderzoeken. Centra voor 'preventieve' diagnostiek zijn inmiddels in ons land ook geen onbekend fenomeen meer. Patiënten vragen hun huisarts om extra onderzoek. Maar kankerscreening heeft twee kanten. Er zijn zeker personen aan te wijzen, wier levensverwachting in gunstige zin werd beïnvloed door het detecteren van een maligne tumor in de preklinische fase, maar er zijn er ook die er alleen maar de schade van ondervinden. Het is dus noodzakelijk een zorgvuldige afweging te maken van de voor- en nadelen alvorens tot screening te beslissen of ermee door te gaan. Dat wikken en wegen is niet eenvoudig. Onlangs kopte een hoofdredactioneel commentaar in het *British Medical Journal* 'preventive medicine makes us miserable'; dit naar aanleiding van een beschouwing over de hang naar steeds meer preventieve geneeskunde in de Westerse wereld.² Een dergelijke bezinning past ook het screenen op prostaatkanker.

PSA als screeningstest voor prostaatkarcinoom

PSA, prostaatspecifiek antigeen, werd in 1979 beschreven. Na aanvankelijk als tumormarker voor het volgen van het ziektebeloop te zijn gebruikt, volgde het aanwenden als screeningstest om mannen te selecteren voor

Tabel 1 Prostaatcancerprevalentie bij PSA-waarden onder de 4 ng/ml (naar Thompson et al).

PSA-gehalte	prostaatcancerprevalentie (%)
≥ 0,5 ng/ml	6,6
0,6 - 1,0 ng/ml	10,1
1,1 - 2,0 ng/ml	17,0
2,1 - 3,0 ng/ml	23,9
3,1 - 4,0 ng/ml	26,9

prostaatbiopten. Bij een waarde van meer dan 4 ng/ml is er een indicatie voor het nemen van biopten, meestal drie uit elke helft ('sextant'-biopsie). Een waarde van minder dan 4 ng/ml sluit een carcinoom niet uit. Ook bij lagere concentraties is er een aanzienlijke kans op prostaatcancer, zoals te zien is in tabel 1.³ De huidige grens van 4 ng/ml is bewust gekozen.

Bij prostaatcancerscreening wordt het PSA periodiek (bijvoorbeeld jaarlijks) bepaald; stijgt de waarde boven de genoemde drempel van 4 ng/ml, dan volgen biopten. In de VS heeft momenteel meer dan 75% van de mannen boven de 50 jaar al minstens eenmaal zijn PSA laten controleren.⁴ Een georganiseerde niet-experimentele screening op prostaatcancer is nog vrijwel nergens ingevoerd, maar de 'opportunistische' screening viert hoogtij, ook in Nederland. Daarom is een goede evaluatie van screening in de vorm van een gerandomiseerd onderzoek – dat ook vraagt om een controlegroep die niet getest wordt – bijna onmogelijk geworden.

Twee Nederlandse casus ter illustratie van deze praktijk van ongeorganiseerde screening:

Casus 1 Een 59-jarige man komt met sinds enkele weken optredende pijnklachten op de borst bij de huisarts. Er wordt bloedonderzoek verricht, waarbij zekerheidshalve ook een PSA-bepaling wordt aangekruist. De waarde daarvan is verhoogd (4,9 ng/ml). De klachten van deze man blijken vooral op stress te berusten, maar vanwege de PSA-verhoging wordt hij doorverwezen naar de uroloog. Er worden biopten genomen, waarbij in één daarvan een goed gedifferentieerd adenocarcinoom wordt aangetroffen. Omdat er geen hematogene of lymfekliermetastasen aantoonbaar zijn, wordt tot een radicale prostatectomie besloten. Het PA-onderzoek toont een tumor van beperkte omvang in de rechter prostaathelft. Postoperatief houdt de patiënt incontinentieklachten, die ook na voortgezette blaastreiniging niet verdwijnen. Tevens heeft hij erectieproblemen. De plasproblemen zijn dusdanig invaliderend dat hij zijn werk niet meer goed kan uitvoeren. Hij wordt depressief en wordt uiteindelijk arbeidsongeschikt verklaard.

Casus 2 Een 59-jarige medisch specialist laat samen met enkele collega's in het ziekenhuis periodiek zijn bloed nakijken op dyslipidemie en ook zijn PSA-gehalte controleren. Na een jarenlang lage waarde daarvan is er opeens een uitkomst van 4,2 microg/l. Er worden biopten genomen, waarin geen adenocarcinoom wordt aangetroffen. Een jaar later is de PSA-waarde verder opgelopen naar 5,8. Weer worden er biopten genomen; nu wordt in twee van de zes weefselstukjes adenocarcinoom aangetroffen. Er volgt een radicale prostatectomie waarna een volledig herstel optreedt van alle functies. Het operatiepreparaat toont een bilateraal voorkomend en PIN (prostaat intra-epitheliale neoplasie)-gerelateerd adenocarcinoom dat radicaal is verwijderd. Twee jaar na de ingreep is hij klachtenvrij en blijven de PSA-waarden laag.

Deze twee verschillende uitkomsten geven echter een anekdotisch en geen systematisch beeld van de effecten van PSA-diagnostiek. Hoe zou het leven van deze twee mannen verlopen zijn, indien er bij hen geen PSA was geprikt? Weten we dat wel? Kunnen we dat weten? Om antwoord te krijgen op de vraag of periodieke PSA-bepaling een netto gunstig effect heeft, zal – zoals we al stelden – experimenteel observationeel onderzoek nodig zijn, een gerandomiseerde studie naar de effecten van screening. Bij een dergelijke studie stuiten we allereerst op de meer algemene vraagstukken bij vroegdiagnostiek.

Algemene vraagstukken bij vroegdiagnostiek

Vroegdiagnostiek van kanker is geen ware *primaire* preventie maar *secundaire*, namelijk vroege opsporing van al bestaande maar nog niet manifeste ziekte. Dat lijkt aantrekkelijk, maar welke prijs moet ervoor worden betaald? De Amerikaanse onderzoeker Gilbert Welch somt voor kancerscreening de volgende algemene beperkingen op.⁵

1. De meest agressieve kankers kunnen worden gemist: dit probleem is het meest bekend bij borstkancerscreening, waar 30-40% van de maligne tumoren ontdekt wordt in het interval tussen twee screeningsronden.
2. Deelnemers krijgen te maken met ambigue uitkomsten, waardoor ze een serie aanvullende onderzoeken moeten ondergaan voor ze zeker zijn van hun ziekte-toestand.
3. Deelnemers krijgen te maken met foutpositieve testresultaten. Omdat kancerscreening cyclisch is, wordt het onderzoek op gezette tijden herhaald. Als iemand tienmaal wordt onderzocht en de test heeft een foutpositiefkans van 5%, dan is de waarschijnlijkheid dat iemand die niet aan ziekte lijdt toch nader onderzoek moet ondergaan gedurende de totale screeningsperiode gelijk aan 40% (bij een fout-positiefkans van 5%

- is de kans op een terecht normale uitkomst 95%; de kans dat in tien screeningsronden alle uitkomsten ook normaal zijn bij een niet-zieke is dus $0,95^{10} \times 100\% = 60\%$.
4. Er wordt (veel) meer kanker ontdekt: ziekte die anders nooit klinisch manifest zou worden, komt nu wel onder behandeling. Bij borstkanker wordt waarschijnlijk 20-30% meer kanker ontdekt. Door opportunistische screening op prostaatkanker is in sommige landen de incidentie daarvan de afgelopen 15 jaar bijna verdubbeld.
 5. Er worden mensen onnodig voor kanker behandeld. Dit is een direct gevolg van punt 4.⁶ Kankerscreening impliceert dus altijd overdiagnostiek en -behandeling.
 6. Vooral om dit laatstgenoemde punt, de schade bij gezonde mensen, draait de veelal heetgebakerde discussie over het nut van kankerscreening, want de nadelige effecten worden gebagatelliseerd en de consument met carcinofobie wil alleen de voordelen zien. Hoe kunnen we nu de mogelijke sterftevermindering afwegen tegen iatrogene schade? Is dat proces voor alle vormen van kanker in essentie gelijk of bestaan er toch duidelijke onderlinge verschillen en is screening op baarmoederhalskanker fundamenteel anders dan die op prostaatscarcinoom? Prostaatkankerscreening neemt zeker een aparte positie in zolang de behandeling ervan primair chirurgisch is, met alle nadelige gevolgen van dien.

Specifieke vraagstukken bij prostaatkankerscreening

Hoe zinvol is prostaatkankerscreening in ‘maat en getal’? Het antwoord daarop lijkt in theorie eenvoudig: weeg kosten en baten tegen elkaar af. Bij de beantwoording van die vraag rijzen drie kwesties. Allereerst een praktische vraag: beschikken we wel over voldoende bruikbare empirische gegevens om die afweging te maken? De volgende is methodologisch: zijn we wel in staat om een eventueel effect van kankerscreening met behulp van gerandomiseerde onderzoeken aan te tonen?⁷ En wat nemen we daarbij als eindmaat? De kankerspecifieke sterfte of de algemene? Ten slotte is er juist bij dit carcinoom nog een principiële vraag: is er wel voldoende ethische fundering om een onderzoek naar het effect van kankerscreening te mogen uitvoeren?

De mogelijke baten: een langer ziektevrij leven?

Wat zijn de mogelijke baten? Het primaire doel is het verminderen van de kankerspecifieke sterfte. Daarbij moet men twee zaken bedenken. In de eerste plaats is de ziektelast in een ongescreende mannelijke populatie laag: de cumulatieve kans om tot aan het 75e levensjaar aan

prostaatscarcinoom te lijden is – inclusief de effecten van de al bestaande opportunistische screening – 6,9% (bron: landelijke kankerregistratie; 1997-2001) en om eraan te overlijden 1,25%. In de tweede plaats is het vooral een ziekte van oude(re) mannen. Prostaatkanker komt dus voor in een levensfase waarin er al (veel) co-morbiditeit is of binnen afzienbare tijd gaat komen. Door deze relatief lage ziektelast, late sterfte en concurrerende doodsoorzaken is de te verwachten winst op voorhand klein, zeker ten opzichte van andere vormen van kankerscreening. Als het zou lukken een relatieve daling van de sterftetekans van bijvoorbeeld 25 of 30% te bereiken, dan daalt de absolute sterftetekans van 1,25 naar 0,94%.

Wel is duidelijk dat van de met PSA-onderzoek gedetecteerde tumoren meer vroegere stadia van prostaatscarcinoom worden gevonden dan bij symptomatische tumoren. Omdat carcinomen vaak in de periferie van de prostaat beginnen, zijn plasklachten meestal een laat verschijnsel en dan is de tumor lokaal gezien groot en vaak al (meestal ossaal) uitgezaaid. Die constatering voorspelt daarom nog niet dat ook de kankerspecifieke sterfte zal dalen. Hoe staat het met het empirische bewijs?

Gerandomiseerde onderzoeken zijn onderweg, maar de uitkomsten daarvan laten nog jaren op zich wachten. De uiteindelijke interpretatie van de uitkomsten zal niet eenvoudig zijn. Vergelijking van gebieden waar veel en waar weinig opportunistische PSA-screening wordt gezien, geeft geen duidelijk verschil in sterftetekans weer.⁸ In sommige publicaties wordt melding gemaakt van daling van de prostaatkankersterfte, maar of dat mag worden toegeschreven aan de (opportunistische) screening is op zijn minst dubieus.

De mogelijke lasten: meer dan bij andere vormen van kankerscreening

Dan de lasten. In vergelijking tot screening van (pre)maligne aandoeningen in andere organen zijn de operationele consequenties bij het vaststellen van een (pre)maligne afwijking in de prostaat fors. Een radicale prostatectomie (RP) is veel ingrijpender dan een cervixconisatie of een lumpectomie uit de mamma. Er wordt een orgaan in zijn geheel weggehaald en dat leidt bij de man vaak tot schade: incontinentie en erectiestoornissen. Over wat nu precies de kansen zijn op respectievelijk incontinentie en impotentie na een RP wordt in de literatuur wisselend gerapporteerd, maar de cijfers van de laatste jaren geven een maximum van een op de drie mannen met impotentie en maximaal 50% met incontinentie.⁹ Een alternatieve behandeling is primaire radiotherapie, met als mogelijk nadelig gevolg bestralingsproctitis.

Tabel 2 Prostaatcancer bij obductie (naar Coley et al.¹⁰).

leeftijd in jaren	prevalentie (in %)	gemiddeld	tumorvolume in ml
		< 0,5	> 0,5
40 – 49	12	7,2	4,8
50 – 59	15	9,0	6,0
60 – 69	22	13,2	8,8
70 – 79	39	23,4	15,6
≥ 80	43	25,8	17,2

Dan is er het risico van onnodige operatieve behandeling. Prostaatcarcinoom blijkt in obductieseries een frequente bevinding bij 30 tot 40% van de mannen boven de 55 jaar (zie tabel 2).

Een deel van deze indolente tumorpopulatie wordt met screening gedetecteerd en vervolgens behandeld zonder dat daar enige baat van verwacht mag worden. Een schatting daarvan is dat circa 15% van de ontdekte tumoren zonder PSA-screening niet ontdekt zou zijn.¹¹ Dat betekent dus bij een op de zes mannen een onnodige behandeling met potentieel schadelijke gevolgen.

Men kan de prijs van onnodige operatieve behandeling en de daaraan verbonden complicaties aangeven met behulp van het *number needed to harm*, het aantal personen dat beschadigd wordt om één man te redden van prostaatcancersterfte. Een betrouwbare schatting daarvan is (nog?) niet te geven: die hangt af van hoe groot de absolute sterftereductie is en van de kans op nadelige effecten van de therapie.

Behoudens bij slecht gedifferentieerde prostaatcarcinoomen (Gleason-score 7 of hoger) is het niet goed mogelijk bij biopsiebeoordeling op morfologische of andere gronden onderscheid te maken tussen agressieve en indolente tumoren.

Een studiegroep kon het netto voordeel van prostaatcancer screening niet vaststellen, terwijl er onmiskenbaar schadelijke effecten zijn, schadelijker dan bij baarmoederhals- of borstkanker screening.¹² Anderen stellen dat screening vooral bijdraagt tot het uitroeien van asymptomatisch prostaatcarcinoom.¹³

De ethische fundering

Hier komt het ethische aspect om de hoek kijken. Mag men wel een trial over prostaatcancer screening uitvoeren, als men van tevoren zeker weet dat een deel van de onderzochte mannen door de behandeling wordt gelaedeerd: overdiagnostiek en -behandeling met hun psychologische gevolgen en de fysieke consequenties van impotentie, incontinentie of bestralingsproctitis. Welk voordeel staat daar tegenover? Tien jaar geleden stelden epidemiologen de vraag hoe ethisch verantwoord het is

om onderzoek te doen naar het effect van screening op prostaatcancer.¹⁴ Die vraag is niet minder actueel geworden, integendeel. Kunnen de baten wel opwegen tegen de forse nadelen van chirurgie? We hebben de zekerheid van schade tegenover de onzekerheid van voldoende heilzaam effect.

Conclusie

Bij de uiteindelijke winst- en verliesrekening, voorzover die is op te maken, zijn de volgende schattingen te doen. Omdat met screening veel meer tumoren worden ontdekt, neemt de prostaatcankervrije levensverwachting juist af met 1,7 jaar. De levensverwachting neemt toe, maar die winst is gering: gemiddeld 18 dagen per deelnemer.¹⁵

De ‘winst’ van prostaatcancer screening zal minder groot zijn dan bij maligne tumoren die vooral op jongere leeftijd relatief meer slachtoffers maken, zoals mammacarcinoom, en ook daar is de mogelijke winst toch al klein! Diverse studies en commentaren over prostaatcancer screening hebben allemaal één ding gemeen. Over de kans op ernstige bijwerkingen is iedereen het met elkaar eens, over mogelijk gunstige effecten durft niemand iets met zekerheid te beweren.¹⁶ Misschien dat een zinnige doelgroep van mannen met nog voldoende levensverwachting (> 15 jaar op grond van leeftijd en afwezigheid van comorbide factoren) baat zou kunnen hebben bij vroege diagnose.¹⁷ Dat het voor hen nuttig is, is nog allerminst bewezen; de kans op de ziekte is klein en ze lopen een grote kans op een fout-positieve uitkomst. Of u uw PSA moet laten bepalen? Ik doe het in ieder geval niet. Zalig de onwetenden.

Dr. R.W.M. Giard, patholoog en klinisch epidemioloog. Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, locatie Clara. Rotterdam.

Literatuur

- Giard RWM, Hart W. De pretenties en prestaties van kanker screening, in het bijzonder voor borstkanker. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1045-9.
- Heath I. Who needs health care – the well or the sick? *BMJ* 2005;330:954-6.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350:2239-46.
- Punglia RS, D’Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med* 2003;349:335-42.
- Welch HG. Search and destroy – the right cancer strategy for Europeans? *Eur J Cancer* 2005;41:660-3.

- Giard RWM, Coebergh JWW. De keerzijde van diagnostische ijver. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2187-91.
- Giard RWM. Screening: zorgvuldige afwegingen versus commerciële medicalisering. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147(39):1893-6.
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ*. 2002;325:740.
- Walsh PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *N Engl J Med* 2002;347:839-40.
- Coley CM, Barry MJ, Fleming C, Mulley AG. Early detection of prostate cancer. Part 1: Prior probability and effectiveness of tests. The American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:394-406.
- Etzioni R, Penson DF, Legler JM, Tommaso D di, Boer R, Gann PH et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981-90.
- Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:917-29.
- Tannock IF. Eradication of a disease: how we cured symptomless prostate cancer. *Lancet* 2002;359:1341-2.
- Adami HO, Baron JA, Rothman KJ. Ethics of a prostate cancer screening trial. *Lancet* 1994;343:958-60.
- Bonneux L. De onredelijkheid van prostaatkankerscreening en de ethische problemen met het onderzoek daarnaar. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:966-71.
- Sirovich BE, Schwartz LM, Woloshin S. Screening for prostate and colorectal cancer in the United States *JAMA* 2003;289:1414-20.
- Johansson, JE et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291:2713-9.