

## ‘Intelligente opsporing’ van prostaatkanker

Een alternatief voor bevolkingsonderzoek

### Samenvatting

De Gezondheidsraad heeft tot nu toe geen goede basis gevonden om in Nederland een landelijk bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker te starten en bracht in 2018 een negatief advies uit op een vergunningsaanvraag voor een pilot-bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker. De nadelen voor de volksgezondheid (overdiagnostiek, overbehandeling en psychische belasting) zouden niet opwegen tegen de voordelen van een bevolkingsonderzoek. De laatste jaren zijn er echter nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek en therapie voor prostaatkanker, waarbij eerdere cijfers wijzigden, richtlijnen zijn aangepast en inzichten genuanceerd moeten worden. Wij vragen aandacht voor deze veranderende cijfers en inzichten rond prostaatkanker en bepleiten een ‘intelligente opsporing’, om patiënten met een verhoogd risico op agressieve prostaatkanker beter te kunnen identificeren. Daarmee kan de hoge mortaliteit waarschijnlijk worden verminderd en wordt tegelijkertijd overdiagnostiek grotendeels voorkómen.

De Gezondheidsraad heeft tot nu toe geen goede basis gevonden om in Nederland een landelijk bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker te starten. Deze raad bracht in 2018 een negatief advies uit op een vergunningsaanvraag voor een pilotbevolkingsonderzoek naar prostaatkanker.<sup>1</sup> De nadelen voor de volksgezondheid (overdiagnostiek, overbehandeling en psychische belasting) zouden niet opwegen tegen de voordelen van een bevolkingsonderzoek. Weliswaar staan wij nog steeds achter dit advies, maar de laatste jaren zijn er nieuwe ontwikkelingen geweest rond met name de diagnostiek en therapie voor prostaatkanker, waarbij eerdere cijfers wijzigden, richtlijnen zijn aangepast en inzichten genuanceerd moeten worden.<sup>2</sup>

### Wat is er veranderd?

Voorheen werden vrijwel alle patiënten behandeld bij wie prostaatkanker was vastgesteld, inclusief de milde vorm. Deze vorm van prostaatkanker zal de betrokkene meestal niet fataal worden. De vernieuwde aanbevelingen in de richtlijn ‘[Prostaatcarcinoom](#)’ heeft de overbehandeling dan ook drastisch doen afnemen.

Het percentage patiënten bij wie het beleid ‘actief volgen’ luidde, steeg van rond de 40% in 2013 naar > 70% in 2016; ook bij jonge patiënten met een laag-risicoprostaatkanker blijkt actief volgen een goede optie.<sup>2,3</sup> Ook zijn er risicowijzers en beeldvormende technieken (prostaat-MRI) gekomen die de overdiagnostiek – het ontdekken van de ‘milde’ vormen van prostaatkanker – substantieel doen afnemen. Daardoor worden minder laag-risicotumoren ontdekt, en degenen die onverhoopt toch gediagnosticeerd worden met laag-risicoprostaatkanker, ondergaan geen invasieve behandeling.

De nog steeds heersende opinie dat prostaatkanker gezien moet worden als een milde kwaal waar je wel méé, maar niet áán doodgaat, is echter niet waar. Mogelijk door het restrictieve beleid in de diagnostiek naar prostaatkanker van de afgelopen jaren zien we nu een afname in de 10-jaarsprevalentie (dat is het aantal mannen dat met prostaatkanker wordt gediagnosticeerd en gedurende een periode van 10 jaar nog in leven is) en toename in de sterfte aan prostaatkanker.

Wij vragen aandacht voor deze veranderende cijfers en inzichten rond prostaatkanker, en bepleiten een ‘intelligente opsporing’ om met name patiënten in risicogroepen voor agressieve prostaatkanker

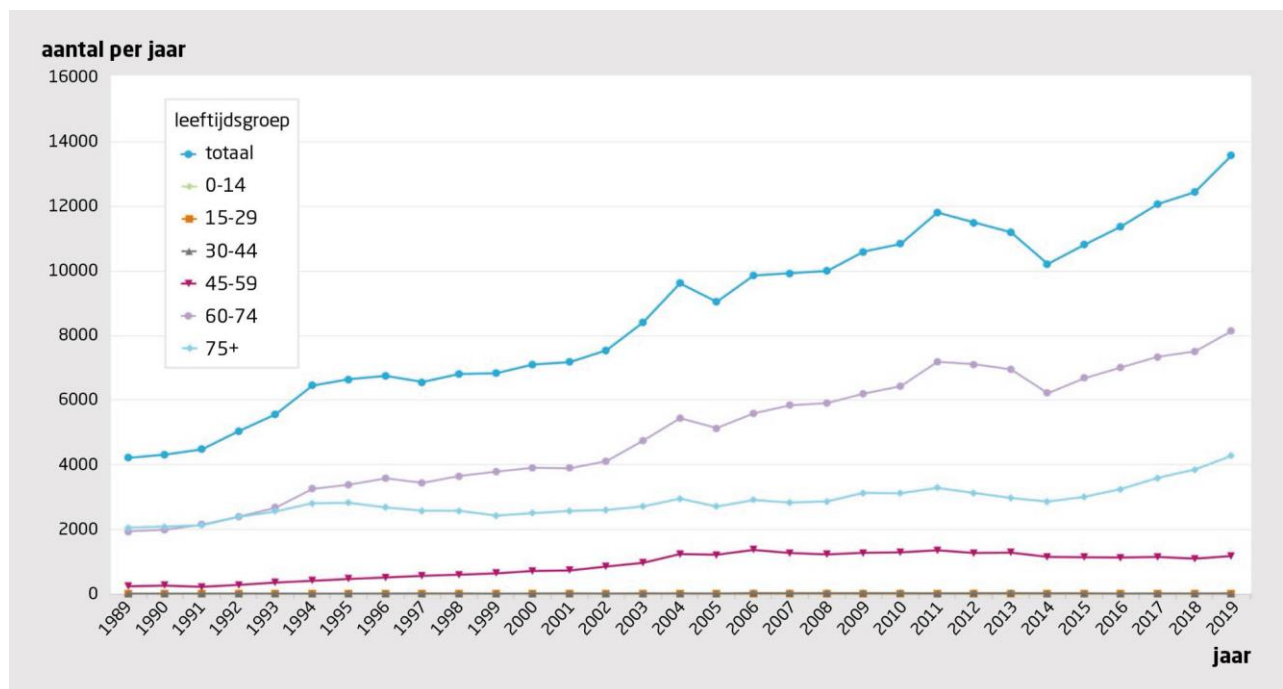
beter te kunnen identificeren. Daarmee kan de hoge mortaliteit worden vermindert en wordt tegelijkertijd overdiagnostiek grotendeels voorkómen.

## Nederlandse cijfers

In 2019 werd bij 13.557 mannen de diagnose 'prostaatkanker' gesteld (figuur 1). Na een tijdelijke afname in incidentie is er sinds 2015 weer sprake van een duidelijke toename; bij bijna de helft van de mannen werd de diagnose 'prostaatkanker' gesteld vóór het 70e levensjaar.

**Figuur 1**

### De incidentiecijfers van prostaatkanker stijgen



Weergegeven is de jaarlijkse incidentie van prostaatkanker in Nederland, uitgesplitst naar leeftijdsgroep. Na een tijdelijke daling tussen 2011 en 2014 stijgt de incidentie weer. (Bron: Nederlandse Kankerregistratie, IKCN)

De 10-jaarsprevalentie steeg van 31.500 mannen in 1999 naar 86.000 in 2019. Oorzaken hiervoor zijn voornamelijk de vergrijzing en een vroegere detectie van asymptomatische prostaatkanker. De gestandaardiseerde sterfte is in de periode 1995-2019 afgenomen, maar de absolute sterfte is juist toegenomen, van 2425 in 1995 naar 2954 in 2019; ook hierbij is de vergrijzing de voornaamste oorzaak.<sup>2</sup>

De verdeling over de verschillende stadia bij diagnose is de afgelopen jaren ongeveer stabiel gebleven. Dit geeft aan dat de vroegdiagnostiek niet wezenlijk is toegenomen. Meer dan een derde (35%) van de mannen had bij diagnose een lokaal gevorderd of gemetastaseerd prostaatkanker.

Er stierven in Nederland in 2019 bijna net zoveel mannen aan de gevolgen van prostaatkanker (n = 2954) als vrouwen aan borstkanker (n = 3050).<sup>4</sup> Kortom, prostaatkanker is meer dan alleen een milde, chronische ziekte. Naast sterfte zorgt het voor veel lichamelijke klachten en emotionele en sociale problemen voor de patiënten en hun naasten, zeker als de diagnose te laat wordt gesteld.

## Het belang van vroegdetectie

Vroegdetectie en behandeling van agressieve prostaatkanker verminderen de sterfte aan prostaatkanker.<sup>5</sup> Lokaal uitgebreide prostaatkanker is moeilijker te genezen, en behandeling ervan geeft aanzienlijke morbiditeit met een duidelijk negatief effect op de kwaliteit van leven, onder andere door een groter risico op erectiele disfunctie en bijwerkingen van de hormonale therapie. Bovendien is er een grote kans dat in een later stadium progressie optreedt (40-94% en 27-68% na respectievelijk 5 en 10 jaar), waardoor aanvullende behandelingen nodig zijn.<sup>6</sup> Hierdoor zal de kwaliteit van leven nog verder afnemen.

Als er bij primaire diagnose al uitzaaiingen aanwezig zijn, dan is de behandeling van deze te laat gediagnostiseerde ziekte louter palliatief. Er is berekend dat de behandeling van mannen met castratie-resistente prostaatkanker per jaar 10 keer zo duur is als een in opzet curatieve behandeling (€ 140.000 vs. € 15.000); deze kosten kunnen oplopen tot een totaal van € 300.000.<sup>7,8</sup> Dat vroegere diagnostiek van agressievere prostaatkankers ook gepaard gaat met curatie en minder dure palliatieve zorg, moet voor Nederland overigens nog aangetoond worden.

## PSA-screeninggegevens

Er zijn meerdere gerandomiseerde onderzoeken uitgevoerd om na te gaan wat het nut van bevolkingsonderzoek naar prostaatkanker is.

De European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) die begin jaren 90 van start ging, is baanbrekend geweest. In deze voor Nederland belangrijkste studie werden 72.890 mannen in de leeftijdsklasse van 50-74 jaar elke 4 jaar gescreend met een PSA-test. In de controlegroep zaten 89.351 mannen zonder PSA-screening.<sup>9</sup> Na een mediane follow-upduur van 15,5 jaar verminderde de kankerspecifieke sterfte met 21%. Door 781 mannen te screenen kon 1 sterfgeval ten gevolge van prostaatkanker voorkomen worden ('number needed to screen', NNS).

Na bijna 20 jaar follow-up bedraagt het NNS 101 in een cohort van de Nederlandse ERSPC-studie, waarin praktisch geen 'contaminatie' heeft plaatsgevonden (dat wil zeggen: bij mannen in de controlearm werd geen PSA-test verricht).<sup>10</sup> Deze getallen zijn beter dan die voor borstkankerscreening (in Amerika is het NNS 1340 voor vrouwen van 50-59 jaar en 377 voor vrouwen van 60+) en dikkedarmkanker (NNS: 344 in Scandinavië), wat niet wil zeggen dat we daarmee een bevolkingsonderzoek voor prostaatkanker willen initiëren.<sup>11,12</sup>

In aanvulling hierop wordt in een cohort van de ERSPC-studie met een lange follow-up (20-jaar) 50% daling van de sterfte gezien en 50% afname van gemetastaseerde prostaatkanker.<sup>10</sup> In de Europese context is deze reductie van sterfte aan prostaatkanker groter dan die gezien wordt bij borst- en dikkedarmkanker.

De Gezondheidsraad argumenteerde tegen gestructureerde PSA-vroegdiagnostiek vanwege de 'overdiagnose' en de daarmee gepaard gaande 'overbehandeling' van 'milde' kankers in combinatie met de psychische belasting voor de patiënt en de kosten van de diagnostiek (waaronder biopsie van de prostaat) bij een groot aantal mannen.<sup>1</sup>

We zien nu dat in sommige landen minder PSA-testen aangevraagd worden, wat leidt tot een toename in het percentage patiënten dat in een later ziektestadium wordt gediagnosticeerd en in een toename van de kankersterfte.<sup>13,14</sup>

## 'Intelligente opsporing'

Het diagnostische traject dat gebruikt werd in de ERSPC-studie – ontworpen in de vorige eeuw – is in 2021 niet meer ‘state of the art’. Om het risico op overdiagnostiek en overbehandeling te verminderen kan de PSA-test ‘intelligenter’ worden ingezet door rekening te houden met leeftijd en risicofactoren. Bij een verhoogd risico op een agressieve tumor worden mannen in een vroeg stadium geselecteerd voor een PSA-test. Risicofactoren zijn: een belaste familieanamnese voor prostaat- en borstkanker (relatieve risico verhoogd tot 7,71), een kiemlijn-BRCA2-mutatie, en een Afrikaans-Caraïbische afkomst (beide geven een verhoogd risico op agressieve prostaatcancer).[15,16](#)

Ook kunnen risicowijzers worden ingezet om het risico op agressieve prostaatcancer te bepalen (ERSPC-risico-calculator: [www.prostatecancer-riskcalculator.com](http://www.prostatecancer-riskcalculator.com)). Ten slotte kan een PSA-test op jongere leeftijd (45-60 jaar) aangeven of er op latere leeftijd een verhoogd risico is op het ontwikkelen van prostaatcancer en kan een frequentie bepaald worden voor het vervolg van de PSA-testen.[17](#)

### **Optimale diagnostiek naar relevante prostaatcancers**

Bij een man met een goede levensverwachting (> 10 jaar) en een bij herhaling verhoogde PSA-waarde (> 3 ng/ml) werden tot voor kort direct prostaatbiopten afgenomen, ook als er bij rectaal onderzoek geen afwijkingen aan de prostaat waren gevonden. Dit waren ‘blind’ uitgevoerde, transrectale echo-geleide biopten (8-12 biopten). Dankzij de Europese en nationale implementatie van de prostaat-MRI wordt nu voorafgaand aan prostaatbiopsie een selectie gemaakt bij welke mannen een prostaatbiopsie daadwerkelijk nodig is als er geen afwijkingen waren bij het rectale onderzoek.

Als de prostaat-MRI afwijkingen laat zien, kunnen er ook gerichte biopten worden afgenomen. Als de prostaat-MRI geen afwijkingen laat zien kan overwogen worden om geen aanvullende diagnostiek – dus geen biopsie – te doen bij mannen met een gering risico op prostaatcancer, bijvoorbeeld mannen met een blanco familieanamnese, niet van Afrikaans-Caraïbische afkomst, of zonder afwijkingen bij het rectale onderzoek. In een recente Cochrane-analyse bleek dat met de initiële prostaat-MRI bij 33% van de mannen prostaatbiopsie voorkómen werd; het percentage ‘overdiagnosen’ daalde van 28 naar 17% en de agressieve of relevante prostaatcancers werden even vaak ontdekt.[18](#)

Ook met behulp van risicowijzers, informatievoorziening via thuisarts.nl en mogelijk ook biomarkers (bijvoorbeeld de SelectMDx-test) kan in gezamenlijk overleg met de patiënt besloten worden of een prostaat-MRI verricht moet worden.[19,20](#) Een gestructureerde vroegdetectie door de PSA-test en rectaal toucher, gevolgd door toepassing van een risicowijzer en prostaat-MRI, kan de agressieve prostaatcancer vroeg opsporen met een acceptabel aantal prostaatbiopsie-procedures – minder dan voorheen – en een aanvaardbaar laag percentage ‘overdiagnosen’. Deze strategie kan levens sparen, de levenskwaliteit van mannen op middelbare leeftijd verbeteren en mogelijk de totale kosten van prostaatcancerzorg verminderen.

### **Plan van aanpak**

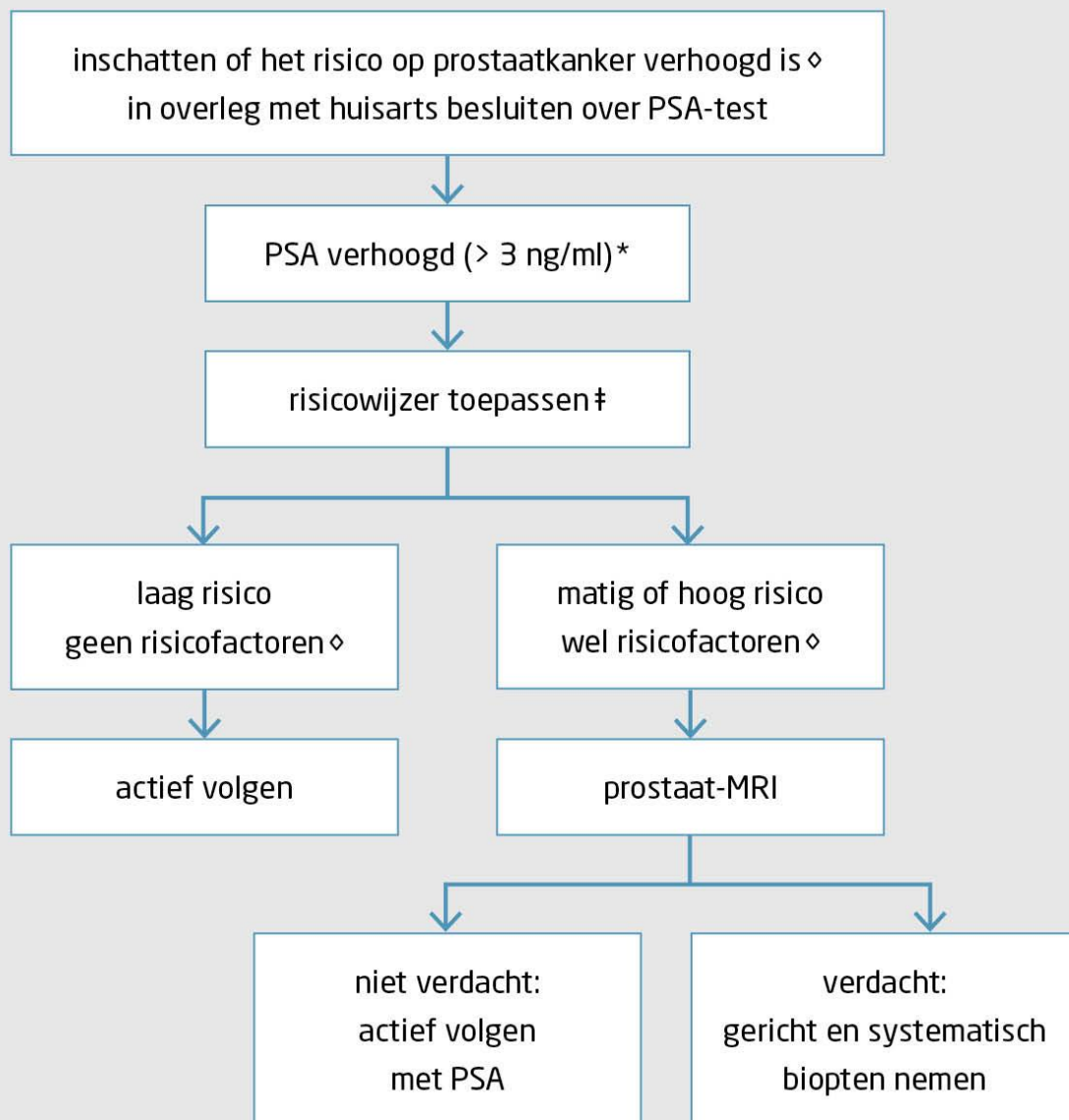
In het licht van het ‘Beat Cancer Plan’ van de Europese Unie heeft de European Association of Urology (EAU) zich ingezet voor een gezamenlijke aanpak in Europa van vroegdetectie van prostaatcancer in samenwerking met experts op dit gebied, de nationale wetenschappelijke verenigingen, Movember, Europa Uomo, the European Cancer Patient Coalition (ECPC) en the European Alliance of Personalized Medicine (EAPM). De EU werd opgeroepen om de bewustwording van prostaatcancer in de lidstaten te stimuleren en de richtlijn voor vroegdetectie van de EAU te ondersteunen. Om bij te dragen aan de publieke discussie werd een ‘White paper on prostate

cancer' opgesteld en werd recentelijk een algoritme opgesteld dat is gebaseerd op verschillende PSA-waarden en risicostratificatie.[21](#)

Een Nederlandse brochure is ontworpen om gezonde mannen beter te informeren wanneer ze op basis van risicofactoren een PSA-test zouden kunnen laten doen. Ook worden hierin de voor- en nadelen duidelijk uitgelegd. Het stelt de huisartsen in staat hun patiënten beter te informeren op basis van de recente ontwikkelingen bij de diagnostiek van prostaatkanker; dat is een belangrijke voorwaarde voor gezamenlijke besluitvorming. Als de patiënt en de arts besluiten tot verder onderzoek, dan adviseren wij het schema te volgen zoals weergegeven in figuur 2. Hierin wordt getoond hoe de risicowijzer en prostaat-MRI ingezet kunnen worden om bij mannen met een verhoogde PSA-waarde vooral de agressieve prostaatkanker te detecteren, en de overdiagnostiek dus te beperken.

## **Figuur 2**

### **Risico-gestratificeerde opsporing van prostaatkanker**



\* De verhoogde PSA-waarde moet 2-4 weken na de eerste bepaling bevestigd zijn door een herhaalde meting.

‡ Risicowijzer: rectaal onderzoek, PSA-densiteit berekenen (PSA/prostaat-volume); het risico is laag als er geen afwijkingen zijn bij rectaal onderzoek én PSA-densiteit < 0,15.

◇ Risicofactoren: prostaat- of borstkanker in de familie, Afrikaans-Caraïbische afkomst, BRCA2-kiemlijnmutatie, verhoogd risico volgens de risicowijzer.

De opsporing begint met een inschatting van het risico op prostaatkanker. Op geleide van de risicoschatting kunnen de arts en de patiënt in overleg besluiten tot PSA-bepaling. Het aantal mannen met een verhoogde PSA-waarde wordt geschat op 1000 per 10.000 in de leeftijdscategorie 50-59 jaar en 2500 per 10.000 in de leeftijdscategorie 60-70 jaar.

Wij roepen op om deze nieuwe aanpak te volgen en de gestructureerde vroegdiagnostiek verder uit te werken in samenwerking met de patiëntenorganisatie (Prostaatankerstichting.nl), de wetenschappelijke beroepsverenigingen – waaronder het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Vereniging voor Urologie en de Nederlandse Vereniging voor Radiologie – en vertegenwoordigers vanuit andere betrokken vakgebieden.

## Conclusie

Sterfte aan prostaatanker staat onder de Nederlandse mannen nog steeds op de tweede plaats bij sterfte aan kanker en neemt de laatste jaren toe. De uitspraak van Willet Whitmore uit de jaren 80 ('more men die with prostate cancer than from prostate cancer') is weliswaar correct, maar de uitdaging is de klinisch relevante tumoren in een vroeg stadium te vinden, mede gezien de impact die deze hebben op de kwaliteit van leven, en waarschijnlijk ook op de kosten van de Nederlandse gezondheidszorg. Dankzij nieuwe technieken en inzichten, zoals risicowijzers, prostaat-MRI en genetische testen, kunnen we nu een 'intelligente opsporing' doen waarmee overdiagnostiek en overbehandeling worden voorkómen.

## Literatuur

1. Gezondheidsraad. [WBO: onderzoek naar screening op prostaatanker](#). Den Haag: Gezondheidsraad; 2018.
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Behandeling prostaatanker. [iknl.nl/kankersoorten/prostaatanker/registratie/behandeling](http://iknl.nl/kankersoorten/prostaatanker/registratie/behandeling), geraadpleegd op 14 maart 2021.
3. Salari K, Kuppermann D, Preston MA, et al. Active surveillance of prostate cancer is a viable option for men younger than 60 years. *J Urol*. 2019;201:721-7. [doi:10.1097/JU.000000000000031](https://doi.org/10.1097/JU.000000000000031). [Medline](#)
4. Bron: [www.volksgezondheidenzorg.info](http://www.volksgezondheidenzorg.info), geraadpleegd op 14 maart 2021.
5. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol*. 2020;77:614-27. [doi:10.1016/j.eururo.2020.01.033](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.033). [Medline](#)
6. Delporte G, Henon F, Ploussard G, et al. Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: A systematic review of the literature. *Prog Urol*. 2018;28:875-89. [doi:10.1016/j.purol.2018.08.007](https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.007). [Medline](#)
7. Forsmark A, Gehrman J, Angenete E, et al. Health economic analysis of open and robot-assisted laparoscopic surgery for prostate cancer within the prospective multicenter LAPRO trial. *Eur Urol*. 2018;74:816-24. [doi:10.1016/j.eururo.2018.07.038](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.07.038). [Medline](#)
8. Wu B, Li S, Tunceli O, et al. Cost of care for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer initiating on docetaxel versus oral targeted therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl):88. [doi:10.1200/JCO.2018.36.30\\_suppl.88](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.88).
9. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al; ERSPC investigators. A 16-yr follow-up of the European Randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2019;76:43-51. [doi:10.1016/j.eururo.2019.02.009](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009). [Medline](#)
10. Osses DF, Remmers S, Schröder FH, van der Kwast T, Roobol MJ. Results of prostate cancer screening in a unique cohort at 19 yr of follow-up. *Eur Urol*. 2019;75:374-7. [doi:10.1016/j.eururo.2018.10.053](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.053). [Medline](#)
11. [Breast cancer: screening. Final Recommendation Statement](#). Rockville: U.S. Preventive Services Task Force; 2016.
12. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds. *Gut*. 2002;50:29-32. [doi:10.1136/gut.50.1.29](https://doi.org/10.1136/gut.50.1.29). [Medline](#)



13. Jemal A, Culp MB, Ma J, Islami F, Fedewa SA. Prostate cancer incidence 5 years after US preventive services task force recommendations against screening. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113:64-71. [doi:10.1093/jnci/djaa068](https://doi.org/10.1093/jnci/djaa068). [Medline](#)
14. Lenzen-Schulte M. [Prostatakrebs-Screening: Prüffall PSA-test](#). *Dtsch Arztebl.* 2020;117:(1-2).
15. Page EC, Bancroft EK, Brook MN, et al; IMPACT Study Collaborators. Interim results from the IMPACT study: Evidence for prostate-specific antigen screening in BRCA 2 mutation carriers. *Eur Urol.* 2019;76:831-42. [doi:10.1016/j.eururo.2019.08.019](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.019). [Medline](#)
16. Stewart RW, Lizama S, Peairs K, Sateia HF, Choi Y. Screening for prostate cancer. *Semin Oncol.* 2017;44:47-56. [doi:10.1053/j.seminoncol.2017.02.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.02.001). [Medline](#)
17. Kovac E, Carlsson SV, Lilja H, et al. Association of baseline prostate-specific antigen level with long-term diagnosis of clinically significant prostate cancer among patients aged 55-to 60 years. A secondary analysis of a cohort in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) cancer screening trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3:e1919284. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.19284](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19284). [Medline](#)
18. Drost FH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77:78-94. [doi:10.1016/j.eururo.2019.06.023](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.023). [Medline](#)
19. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al; PRECISION Study Group Collaborators. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;378:1767-77. [doi:10.1056/NEJMoa1801993](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801993). [Medline](#)
20. Van der Leest M, Cornel E, Israël B, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naive men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol.* 2019;75:570-8. [doi:10.1016/j.eururo.2018.11.023](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.11.023). [Medline](#)
21. Van Poppel H, Hogenhout R, Albers P, van den Bergh RCN, Barentsz JO, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2020 and beyond: Facts and recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol.* 2021;79:327-9. [doi:10.1016/j.eururo.2020.12.010](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.12.010). [Medline](#)